

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

# **Resorption und Ausscheidung fakultativ lebertoxischer diphenolischer „Kontakt“-Laxantien**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin  
vorgelegt von

Emil Voit  
aus Hirschau/Opf.

Mainz 1980



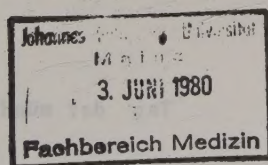
Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Resorption und Ausscheidung fakultativ leber-  
toxischer diphenolischer "Kontakt"-Laxantien

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von



Emil Voit

aus Hirschau/Opf.

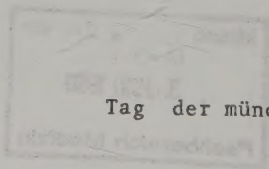
Mainz 1980



Dekan: Prof. Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. med. K. Ewe

2. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Wanitschke



Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1980

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. Ewe,  
danke ich für die freundliche Überlassung des Themas  
sowie die hilfreiche Unterstützung bei der  
Durchführung der Arbeit.



## Inhaltsverzeichnis

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| 1. Einleitung               | 1 |
| 2. Geschichte und Bedeutung | 2 |
| 3. Ergebnisse               | 3 |
| 4. Zusammenfassung          | 4 |
| 5. Literaturverzeichnis     | 5 |
| 6. Anlagen                  | 6 |
| 7. Literaturverzeichnis     | 7 |
| 8. Anlagen                  | 8 |

M e i n e r   M u t t e r



## Inhaltsverzeichnis

|                         | Seite |
|-------------------------|-------|
| 1. Einleitung           | 1     |
| 2. Material und Methode | 6     |
| 3. Ergebnisse           | 21    |
| 4. Diskussion           | 46    |
| 5. Zusammenfassung      | 57    |
| 6. Tabellenanhang       | I     |
| 7. Literatur            | XLII  |
| 8. Lebenslauf           | LXVI  |



## 1. Einleitung

Abführmittel spielten von alters her eine große Rolle. Ricinusöl wurde von den Ägyptern und Arabern schon vor 6000 Jahren verwendet. Rhabarber (104, 186) wurde bereits im Kräuterbuch des Kaisers Shen-Nung (2700 v.Chr.) und später von Dioskurides (100 n.Chr.) und Galen (150 n.Chr.) empfohlen. Auch Aloe (129) wurde von Dioskurides als Abführmittel genannt. Senna und Faulbaum wurden um 900 bzw. 1300 n.Chr. erwähnt (34).

Die Indikation für Laxantien war in früheren Zeiten wesentlich weiter gespannt als in der modernen Medizin. Von der Ab- und Ausleitung über den Darm, der "Evakuation", erhoffte man sich Blutreinigung und damit Heilung der verschiedensten Allgemeinerkrankungen (187). "Es wird fauliges Wasser von den Faeces resorbiert, das das Blut mit ranziger Substanz füllt, die Fieber, Blutung, Auszehrung und Krankheit erzeugt", sagte schon 1765 der schweizer Physiologe Albrecht v. Haller über die Obstipation. Auch in unserer Zeit wird Mißbrauch mit Laxantien getrieben (9). "Der Tod liegt im Darm" besagt eine Reklameanzeige für ein Abführmittel (45). Auf dem Beipackzettel eines anderen, oxyphenisatinhaltigen Laxativums heißt es: "Schlanker, gesünder, lebensfroh und jünger im Aussehen werden Sie durch Bisco-Zitron-Dragees. Strahlende Augen, heiterer Frohsinn begleiten Sie; Ihr Erfolg wird größer". "Ohne Abführmittel habe ich nicht genug Stuhl". "Ich bin so dick ohne Abführmittel" sind häufig vorgebrachte Argumente in der Praxis, die den Gebrauch von Laxantien rechtfertigen sollen.

Zu den von alters her bekannten, aus natürlichen Grundstoffen hergestellten Laxantien, kamen sehr bald auch synthetisch hergestellte Laxantien dazu (1, 33, 120, 124, 189, 190, 191, 192).

Phenolphthalein (16, 46, 47, 48, 105, 108, 144, 215, 226) wurde schon im Jahre 1871 von Baeyer synthetisch dargestellt (101, 102). Seinen laxativen Effekt (1, 31, 37, 107, 212, 214,

217, 225, 235) entdeckte Vamossy im Jahre 1900 (12, 85, 123, 131, 218, 219, 221). Bei der erstmaligen Prüfung des Phenolphthalein auf Unschädlichkeit durch Vamossy 1900 ging eine Reihe von Versuchstieren ein. In der Folgezeit sind von Phenolphthalein Osteomalazie, Nierenläsionen, allergische Reaktionen, Hämolyse, Leber- und Kreislaufschäden mit lebensbedrohlichen Nebenerscheinungen (45) und Schädigung der Darmmuskulatur (135) berichtet worden (13, 38, 43, 60, 70, 74, 76, 82, 93, 99, 133, 152, 161, 170, 176, 182, 184, 194, 203, 220, 241, 243).

Baeyer und Lazarus stellten 1885 das Oxyphenisatin (I) und seine Monoacetyl- bzw. Triacetylverbindung dar (73, 108, 119). Guggenheim entdeckte 1925 den laxierenden Effekt des Oxyphenisatins und synthetisierte das 3,3-Bis(p-acetophenyl)-oxindol = (Isacen<sup>R</sup>) (105, 215), um das Erbrechen nach peroraler Applikation auszuschalten (36, 107). Ab 1952 synthetisierte die Karl Thomae GmbH das Diacetyl-derivat des 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan (Dulcolax<sup>R</sup>) und später auch das Dinatriumsalz des 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan-dischwefelsäure-Halbesters (Laxoberal<sup>R</sup>) (27, 68, 105, 112, 183, 185, 191, 192, 196, 216, 245).

Das Phenolphthalein, das 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan, das 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan, das Oxyphenisatin, das Oxyphenisatin-diacetat und das Oxyphenisatin-triacetat galten und gelten heute noch als sogenannte "Kontakt"-Laxantien, d.h. sie sollen ihre Wirkung allein durch Kontakt mit der Darmschleimhaut erzeugen (18). Ihre enterale Resorption solle nach Angaben der Hersteller nicht stattfinden.

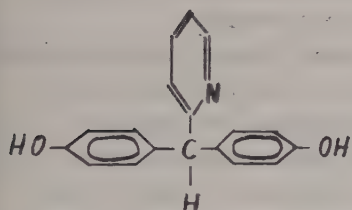
Ins Rampenlicht wurden diese diphenolischen "Kontakt"-Laxantien gerückt, als Reynolds et al. 1969 einige Fälle mit Leberschaden nach Oxyphenisatineinnahme beschrieben, insbesondere Krankheitsbilder, die von der chronisch aktiven Hepatitis und Leberzirrhose nicht zu unterscheiden waren. Bis 1980 sind etwa 134 solcher Fälle in der Weltliteratur

beschrieben (2, 4, 10, 14, 15, 20, 21, 22, 29, 30, 57, 71, 72, 77, 81, 96, 97, 109, 115, 127, 128, 136, 138, 147, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 174, 201, 202, 230, 237, 238, 239, 240).

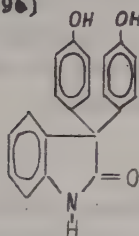
Die Strukturformeln von Phenolphthalein und Oxyphenisatin stimmen auffällig überein. Damit stehen möglicherweise die für beide Substanzen beschriebenen Gesundheitsschäden in Zusammenhang (184).

Das Bisacodyl hingegen hebt sich von den beiden genannten Laxantien dadurch ab, daß es sich in Bezug auf die Strukturformel um ein substituiertes Methan handelt. Es ist auch bis zum heutigen Tage kein einziger Fall von Leberschaden nach Bisacodyleinnahme beschrieben worden (43, 146, 164, 200).

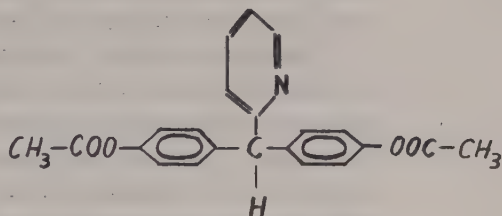
#### Strukturformeln:



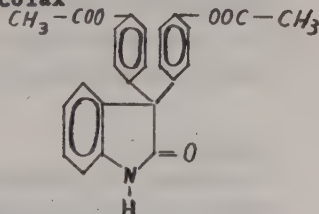
4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-  
(pyridyl-2)-methan  
(La 96)



Oxyphenisatin  
3,3-Bis(p-hydroxyphenyl)-  
oxindol



4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-  
(pyridyl-2)-methan  
(La 96 a) = (Bisacodyl) =  
Dulcolax<sup>R</sup>



Oxyphenisatin-Diacetat  
3,3-Bis(p-acetoxyphenyl)-  
oxindol  
Bisco-Zitron-Dragees<sup>R</sup> =  
Isacen<sup>R</sup>



3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-  
phthalid  
Phenolphthalein (143, 226)

Auf Grund der mitgeteilten Erkrankungen nach Einnahme von Oxyphenisatin und Phenolphthalein, sowie auf Grund der Tatsache, daß sich auch in jüngster Zeit die Hersteller dieser "Kontakt"-Laxantien dagegen verwehren, daß diese Laxantien resorbiert werden, lag es nahe, die enterale Resorption der diphenolischen "Kontakt"-Laxantien, ihren Metabolismus, ihr Auftreten im Blut, ihre Ausscheidung über die Nieren und ihre Auswirkungen auf die lebertypischen Enzymspiegel im Serum zu untersuchen.

Weiterhin sollte im Rahmen dieser Studie Ausschau nach Personen gehalten werden, welche einen Leberschaden durch chronischen Oxyphenisatinabusus aufweisen, um ggf. bei ihnen nach Absetzen der leberschädigenden Noxe und Abwarten bis zur Normalisierung der Leberwerte einen Provokationstest mit Oxyphenisatin durchzuführen.

Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit war es, eine qualitative Nachweisreaktion für ein möglichst breites Spektrum synthetischer Laxantien im Urin zu entwickeln, die zur Abklärung der Genese unklarer Diarrhoen im Routinelabor jeder größeren Klinik angewandt werden kann.

#### Pilot-Study

In einer vor Beginn der Versuche durchgeführten Pilot-Study, in der die Ergebnisse der bisherigen Erforschung der diphenolischen Laxantien berücksichtigt worden sind, konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die drei "Kontakt"-Laxantien La 96, Oxyphenisatin und Phenol-

phthalein mit den in Betracht zu ziehenden Nachweismethoden mit Sicherheit im Urin und mit einiger Wahrscheinlichkeit im Serum von Versuchspersonen nachzuweisen sein mußten (234). Auf Grund dieser ermutigenden Ergebnisse der theoretischen Überlegungen der Pilot-Study erschien es sinnvoll, eine systematische Untersuchung des Resorptionsverhaltens der sog. "Kontakt"-Laxantien durchzuführen.

## 2. Material und Methode

### Versuchspersonen

Die Resorptionsversuche wurden, nachdem die Zumutbarkeit und die Durchführbarkeit der Versuche im Eigenversuch bewiesen war und die Indikation zur Gabe von Laxantien gestellt war, an insgesamt 47 stationären, nichtikterische Patienten beiderlei Geschlechts ohne Resorptionsstörungen aus dem Krankengut der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz vorgenommen.

### Indikation zur Anwendung von Laxantien

Die Gabe von Abführmitteln war in jedem einzelnen Fall indiziert, weil die Patienten vor der Durchführung von intravenösen Pyelogrammen, intravenösen Cholangiogrammen und Colon-Doppelkontrastaufnahmen abgeführt werden mußten (244).

### Angewandte Laxantien

Es wurden Versuchsreihen mit folgenden Laxantien durchgeführt:

1. 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan, (La 96)
2. 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan, (La 96 a, Bisacodyl, Dulcolax<sup>R</sup>)
3. 3,3-Bis(p-hydroxyphenyl)-oxindol, (Oxyphenisatin)
4. 3,3-Bis(p-acetoxyphenyl)-oxindol, (Oxyphenisatin-Diacetyl Isacen<sup>R</sup>)
5. 3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-phthalid, (Phenolphthalein)

### Durchführung der Laxantienapplikation

#### Orale Applikation der Laxantien in Form handelsüblicher Dragees

In dieser Versuchsreihe nahm je ein Kollektiv von 6 Versuchspersonen morgens auf nüchternen Magen je ein handelsübliches Dragee Dulcolax<sup>R</sup> bzw. Bisco-Zitron-Dragees<sup>R</sup> (entsprechend

einer Menge von 5 mg Bisacodyl bzw. 10 mg Isacen<sup>R</sup>) mit etwas Flüssigkeit ein. Sinn dieser Versuchsanordnung war es, die Darstellung der Herstellerfirmen zu widerlegen, die spezielle Konfektion ihrer Dragees würde die Resorption, z.B. die der Wirksubstanz des Dulcolax<sup>R</sup> bzw. des Oxyphenisatins, vom Darm aus verhindern. Vom Zeitpunkt der oralen Laxantieneinnahme ab gerechnet, sammelte jede Versuchsperson den Urin quantitativ über 24 Stunden, welcher anschließend bis zur Weiterverarbeitung bei - 20°C tiefgefroren wurde.

#### Duodenale Applikation der Laxantien in wäßriger Suspension

Die duodenale Applikation einer wäßrigen Suspension der Laxantien wurde gewählt, um die Laxantien direkt an den Ort der enteralen Resorption zu bringen und um damit möglichst hohe, d.h. meßbare Serumspiegel zu erzielen.

#### Beschreibung der Duodenalsonde

Die Duodenalsonde nach Ewe ist ein 140 cm langer, röntgenstrahlenabsorbierender Polyäthylenschlauch von 2 mm Außendurchmesser und 1,5 mm Innendurchmesser. Am duodenalen Ende der Sonde befindet sich ein ca. 1,5 cm großer doppelwandiger Latexbeutel, der mit 1,5 ml Quecksilber gefüllt ist. Diese flexible Quecksilberfüllung von ca. 20 g Gewicht dient dazu, die Sonde durch Ösophagus, Magen und Pylorus in das Duodenum zu ziehen. Etwa 2 cm vom quecksilbergefüllten Latexbeutel entfernt befinden sich zwei Öffnungen im Schlauch, durch welche die Laxantiensuspension in das Duodenum gelangen kann.

#### Versuchsanordnung

Die Versuchspersonen schluckten die Duodenalsonde am Versuchstag zwischen 11.00 Uhr und 13.00 Uhr auf nüchternen Magen. Die Lage der Sonde im Duodenum wurde anschließend mittels Röntgenbildwandler unter minimaler Strahlenbelastung für den Patienten am Monitor überprüft und eventuell korrigiert. Das obere Ende der Sonde wurde am Unterkiefer der Versuchsperson mittels Heftpflaster fixiert.

### Versuchsdurchführung

Vor Versuchsdurchführung wurden jeder Versuchsperson ca. 12 ml Venenblut zur photometrischen Bestimmung der Extinktion des Leerwertes entnommen. Jeder Versuchsperson wurde das Laxativum über die Duodenalsonde appliziert.

La 96, La 96 a, Oxyphenisatin und Isacen<sup>R</sup> wurden jeweils in 100 ml wäßriger 0,9 %iger NaCl-Lösung von Zimmertemperatur suspendiert und mittels Infusionsbestecks über die Duodenalsonde in das Duodenum einlaufen lassen.

Die Herstellung einer Suspension von Phenolphthalein in 100 ml wäßriger 0,9 %iger NaCl-Lösung bereitete insofern Schwierigkeiten, als sich das Phenolphthalein nicht ohne weiteres suspendieren ließ und immer wieder vollständig an der Oberfläche der wäßrigen Lösung auftauchte. Phenolphthalein wurde deswegen in ein winkelförmig gebogenes Glasröhrchen ( $\alpha = 150^\circ$ ) von 10 cm Länge und 5 mm Innendurchmesser eingewogen und die pulverförmige Substanz mit 100 ml wäßriger 0,9 %iger NaCl-Lösung von Zimmertemperatur unter Druck mittels einer Spritze quantitativ durch die Sonde in das Duodenum gespült.

Die Duodenalsonde wurde anschließend sofort gezogen. Den Versuchspersonen wurden im Zeitraum von 5 Minuten bis 24 Stunden nach Applikation jeweils 12 ml Venenblut entnommen, welches, nachdem es geronnen war, abzentrifugiert wurde und das Serum bis zur weiteren Verarbeitung bei  $-20^\circ\text{C}$  tiefgefroren wurde.

Sinn dieser Versuchsanordnung war es,

1. die zeitliche Lage des Gipfels der Serumkonzentrationen der Laxantien zu bestimmen,
2. den zeitlichen Verlauf der Serumkonzentrationen freien und  $\beta$ -glucuronierten Laxans zu bestimmen und

3. auf das Vorhandensein freien, nicht- $\beta$ -glucuronierten Laxans im Serum zu prüfen.

In einer weiteren Versuchsreihe, in der die duodenale Applikation der Laxantien wie oben beschrieben erfolgte, sollten Konzentration und Ausscheidung von freien, nicht- $\beta$ -glucuronierten und  $\beta$ -glucuronierten Laxantien im 24-h-Sammelurin quantitativ bestimmt werden. Vor Versuchsdurchführung wurde von jeder Versuchsperson eine Menge von 50 ml Spontanurin zur photometrischen Bestimmung der Extinktion des Leerwertes gewonnen und bis zur weiteren Verarbeitung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren. Die Versuchspersonen erhielten die Laxantien über die Duodenalsonde appliziert. Jede Versuchsperson sammelte vom Zeitpunkt der Beendigung der Laxantieneinnahme ab gerechnet den Urin quantitativ über 24 Stunden.

Die Zahl der Versuchspersonen, Art und Menge der angewandten Laxantien, Applikationsweise, Zeitpunkt der Blutentnahme, Volumen des entnommenen Blutes und Dauer der Urinsammelperioden sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Prüfung der Lebertoxizität der Laxantien

Nachdem Reynolds et al. 1969 von zwei Fällen mit gesicherter Leberschädigung nach Oxyphenisatin berichtet hatten, lag es nahe, den Einfluß des Oxyphenisatins und des strukturverwandten Phenolphthaleins auf die Leber näher zu untersuchen. Zu diesem Zweck eignen sich Provokationsversuche mit den entsprechenden Laxantien unter laufender Kontrolle der Aktivitäten der hepatischen Enzyme im Serum, wie die des membrangebundenen Enzyms Gamma-GT, der zytoplasmatischen Enzyme GPT, GOT und Gamma-GT und der mitochondrialen Enzyme G1DH und GOT, sowie indir. über die Exkretionsleistung der Leber durch Bestimmung der endogenen Clearance von Gamma-GT, AP und LAP, welche sich letztlich ebenfalls auf deren Aktivitäten im Serum niederschlagen (157).

### Versuchsdurchführung

Die Versuchspersonen erhalten die Laxantien duodenal appliziert. Zur Bestimmung der Aktivitäten der lebertypischen Enzyme im Serum werden je 10 ml Venenblut vor Gabe des Laxativums, 4 Stunden danach, sowie nach 1, 2, 3, 4 und 5 Tagen entnommen. Jede Blutprobe wird, nachdem sie geronnen ist, sofort abzentrifugiert und sofern eine anschließende Weiterverarbeitung nicht möglich ist, bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

Die Anzahl der Versuchspersonen, Art und Menge der duodenal angewandten Laxantien, sowie die untersuchten Enzyme sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Provokationstest mit Bisacodyl und Oxyphenisatin  
bei einer Patientin mit Verdacht auf laxantien-  
induziertem Leberschaden

Eine 54jährige Patientin kam mit der Anamnese langjähriger  
Oberbauchbeschwerden und folgenden Diagnosen in die Klinik:

Zustand nach Cholezystektomie wegen Ikterus  
bei nicht nachgewiesenem Stein,  
chronische nichteitriges Cholangitis,  
frühes Stadium der primären biliären Cirrhose,  
geringgradige postakute proliverative  
Glomerulonephritis und  
Verdacht auf Lupus erythematoses bei hohem  
LE-Faktor-Titer.

Da bei der Patientin ein langjähriger Oxyphenisatinabusus  
bekannt war und der Verdacht auf eine laxantieninduzierte  
Leberschädigung bestand, wurde die Patientin, nach Ab-  
setzen der Laxantien, zur Durchführung eines Provokations-  
tests mit Bisacodyl und Oxyphenisatin in die Klinik einbestellt.

Versuchsdurchführung

1. Am ersten Tag sammelte die Patientin den Urin quantitativ  
über 24 Stunden, welcher bis zur quantitativen Analyse  
auf freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes und  $\beta$ -glucuronisiertes  
La 96, sowie auf freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes und  
 $\beta$ -glucuronisiertes Oxyphenisatin, bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren  
wurde.
2. Am 2. Tag erfolgte morgens um 8.15 Uhr ein Provokations-  
test mittels oraler Gabe von 20 mg Bisacodyl in Form  
von 4 handelsüblichen Dulcolax<sup>R</sup>-Dragees zu je 5 mg.  
Von diesem Zeitpunkt ab gerechnet sammelte die Patientin  
den Urin quantitativ über einen Zeitraum von 2 mal je  
24 Stunden, welcher bis zur quantitativen Analyse auf  
freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes und  $\beta$ -glucuronisiertes La 96  
bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren wurde.

3. Am 4. Tag erfolgte morgens um 8.28 Uhr ein Provokationstest mit Oxyphenisatin. Vor Versuchsdurchführung wurden der Patientin 12 ml Venenblut zur photometrischen Bestimmung der Extinktion des Leerwertes entnommen. Anschließend wurden 40 mg Oxyphenisatin als wäßrige Suspension über die Duodenalsonde, wie oben beschrieben, appliziert.

3.1. Der Patientin wurden

|      |                  |              |
|------|------------------|--------------|
| 1 h  | nach Applikation | je 12 ml,    |
| 2 h  | " "              | je 24 ml,    |
| 3 h  | " "              | je 12 ml,    |
| 4 h  | " "              | je 12 ml,    |
| 5 h  | " "              | je 24 ml und |
| 24 h | " "              | je 12 ml     |

Venenblut entnommen. Die Blutproben wurden, nachdem das Blut geronnen war, abzentrifugiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

Mit dieser Versuchsanordnung sollte der zeitliche Verlauf der Serumkonzentration des  $\beta$ -glucuronierten Oxyphenisatins über einen Zeitraum von 24 Stunden dargestellt, sowie auf eventuell vorhandenes freies, nicht- $\beta$ -glucuroniertes Oxyphenisatin im Serum geprüft werden. Die quantitative Analyse des  $\beta$ -glucuronierten Oxyphenisatins im Serum erfolgte 1, 2, 3, 4, 5 und 24 h, die des freien, nicht- $\beta$ -glucuronierten Oxyphenisatins 2 und 5 h nach Applikation des Laxativums.

- 3.2. Vom Zeitpunkt der Beendigung der Oxyphenisatinapplikation an gerechnet sammelte die Patientin den Urin quantitativ über einen Zeitraum von 3 mal je 24 Stunden. Bis zur quantitativen Analyse auf freies, nicht- $\beta$ -glucuroniertes und  $\beta$ -glucuroniertes Oxyphenisatin wurden die drei Urinportionen bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

4. Bestimmung der Lebertoxizität von Bisacodyl und Oxyphenisatin

Jeweils vor Gabe des Laxativums, sowie 4 und 8 Stunden danach, sowie jeweils zur gleichen Uhrzeit an den darauf

folgenden Tagen, wurden die Aktivitäten der GOT, GPT, GlDH, AP und  $\gamma$ -GT, sowie die Konzentrationen des direkten, indirekten und Gesamtbilirubins im Serum bestimmt.

#### Quantitative photometrische Analyse von La 96, Oxyphenisatin und Phenolphthalein im Serum und im Urin

Zur quantitativen photometrischen Analyse von La 96, Oxyphenisatin und Phenolphthalein im Serum werden 5 ml Serum mit 5 ml 0,1n Natriumacetatpuffer (75) von pH 4,5 versetzt, unter Kontrolle mit dem pH-Meter auf pH 4,5 eingestellt und mit 1 ml  $\beta$ -Glucuronidase (entsprechend 5 000 Fishman units) versetzt.

Entsprechend werden zur quantitativen photometrischen Analyse von La 96, Oxyphenisatin und Phenolphthalein im Urin 10 ml Urin mit 10 ml 0,1 n Natriumacetatpuffer von pH 4,5 versetzt, unter Kontrolle mit dem pH-Meter auf pH 4,5 eingestellt und 2 ml  $\beta$ -Glucuronidase (entsprechend 10 000 Fishman units) hinzugefügt (94, 95, 211).

Anschließend werden die Proben 24 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Analyse des La 96 im Serum wird die Probe mit 10 ml Phosphatpuffer von pH 8 versetzt, zur Analyse des La 96 im Urin mit 5 ml; anschließend wird jede Probe unter Kontrolle mit dem pH-Meter auf pH 8 eingestellt.

Zur Analyse des Oxyphenisatin im Serum wird die Probe mit 7 ml  $H_2O$  verdünnt und mit 2 ml 2n  $H_2SO_4$  angesäuert, zur Analyse des Oxyphenisatin im Urin wird die Probe lediglich mit 2 ml 2n  $H_2SO_4$  angesäuert.

Zur Analyse des Phenolphthalein im Serum wird die Probe nach Inkubation mit 8,5 ml  $H_2O$  verdünnt und mit 1,5 ml 1n HCl angesäuert, zur Analyse des Phenolphthalein im Urin wird die Probe lediglich mit 1,5 ml 1n HCl angesäuert.

Nach erfolgter Festlegung des pH-Wertes werden die Serumproben 5 mal mit je 60 ml, die Urinproben 3 mal mit je 80 ml Diäthyläther p.a. je 1,5 min lang mittels Scheidetrichters extrahiert.

Die vereinigten Ätherphasen werden einige Stunden über mittelfein gekörntem  $\text{CaCl}_2$  für Trocknungszwecke im Kühlschrank von den restlichen wäßrigen Anteilen befreit. Der Äther als Extraktionsmittel wird anschließend im Rotationsverdampfer im Wasserbad von  $50^\circ\text{C}$  bei geringem Unterdruck abdestilliert und verworfen. Die an der Wand der Spitzkolben zurückbleibenden Serum- bzw. Urinextrakt, welche u.a. auch das zu bestimmende La 96, Oxyphenisatin bzw. Phenolphthalein enthalten, werden 5 mal in je 0,5 ml Aceton p.a. gelöst und mittels Pasteurpipetten unter Föntrocknung auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0,25 mm, aufgetragen, wobei zu beiden Seiten des Serum- bzw. Urinextraktes jeweils reines La 96, Oxyphenisatin bzw. Phenolphthalein als Bezugssubstanz aufgetragen wird.

Als Fließmittel dient ein Gemisch aus 110 ml Benzol p.a. und 10 ml Propanol-(2) p.a..

Nach dünnschichtchromatographischer Trennung (205) werden die durch Fluoreszenzauslöschung im UV-Licht bei 254 nm durch Vergleich mit der Reinsubstanz La 96, Oxyphenisatin bzw. Phenolphthalein gefundenen Substanzflecken mit Blei umrissen und jeweils quantitativ abgekratzt.

Das La 96 wird aus diesem Substanzgemisch in 2 ml einer 50 %igen äthanolischen, frisch bereiteten 2n NaOH gelöst, anschließend mit 2 ml einer 25 %igen Lösung von 0,1n Tetra-butylammoniumhydroxidlösung in Essigsäureäthylester überschichtet und es werden 0,1 ml einer 1 %igen Kaliumhexacyferrat-(III)-Lösung in 50 %igem Äthanol vorsichtig am Rand des Reagenzglases zwischen die beiden Phasen gebracht (19, 53, 106, 154, 232, 233). Das Schliffreagenzglas wird verschlossen, 30 s kräftig geschüttelt, abzentrifugiert und obere Phase des Reaktionsgemisches, welche den Farbstoff hält, in ein anderes Reagenzglas abpipettiert. 5 min nach Beginn des Schüttelns wird die Extinktion zur Bestimmung La 96 im Serum in Halbmikroküvetten von 5 cm Schichtdicke und 4 mm Schichtbreite, zur Bestimmung des La 96 im Urin Küvetten von 1 cm Schichtdicke und 1 cm Schichtbreite bei

einer Wellenlänge von 580 nm gegen den Leerwert gemessen.

Das Oxyphenisatin wird aus obigem Substanzgemisch in 1 ml absolutem Äthanol p.a. gelöst, mit 0,3 ml 0,1n NaOH alkalisch gemacht, mit 4 Tropfen 0,9 %  $K_3(Fe(CN)_6)$ -Lösung versetzt und 5 min geschüttelt (6, 18, 53, 84, 108, 121, 122, 175). Zur Bestimmung des Oxyphenisatin im Serum wird 50 min nach Zugabe des Kaliumhexacyanoferrat-(III) die entstandene Farbstofflösung mit 1,5 ml  $H_2O$  verdünnt, umgeschüttelt, das Kieselgel abzentrifugiert und der Überstand in Reagenzgläschen abpipettiert. Zur Bestimmung des Oxyphenisatin im Urin wird ebenso verfahren, jedoch werden von der entstandenen Farbstofflösung nach dem Zentrifugieren 2 ml in ein Reagenzgläschen abpipettiert und die abpipettierte Farbstofflösung mit 2 ml 0,01n NaOH versetzt und umgeschüttelt. Die Extinktion wird 60 min nach Zugabe des Kaliumhexacyanoferrat-(III) bei der Bestimmung aus Serum in Halbmikroküvetten von 5 cm Schichtdicke und 4 mm Schichtbreite, bei der Bestimmung aus Urin - je nach Farbstoffkonzentration - in Küvetten von 0,5, 1 oder 5 cm Schichtdicke und 1 bzw. 0,4 cm Schichtbreite bei einer Wellenlänge von 558 nm gegen den Leerwert gemessen.

Das Phenolphthalein wird aus diesem Substanzgemisch in 3 ml 0,1n Glycin-NaOH-Puffer von pH 10,45 gelöst, abzentrifugiert und der Überstand in Reagenzgläschen abpipettiert. Zur Bestimmung des Phenolphthalein im Serum wird die Extinktion in Halbmikroküvetten von 2 cm Schichtdicke und 4 mm Schichtbreite, zur Bestimmung im Urin nach entsprechender Verdünnung der Farbstofflösung mit 0,1n Glycin-NaOH-Puffer von pH 10,45 in Küvetten von 1 cm Schichtdicke und 1 cm Schichtbreite jeweils bei einer Wellenlänge von 552 nm gegen den Leerwert gemessen (100, 130, 211).

Die Extinktionen wurden in allen Fällen in einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II mit Doppelmonochromator MM 12 und Mikroküvetteneinrichtung gemessen.

Zur Erstellung der Eichkurven für die Bestimmung der Laxantien aus Serum wurde Serum aus dem Pool eines Routine-

labors, für die Eichkurven der Laxantien aus Urin wurde laxantienfreier Urin jeweils mit einer 10mg%igen Lösung von La 96, Oxyphenisatin bzw. Phenolphthalein in Aceton p.a. zusammengebracht. Die Meßwerte der Konzentrationen und Extinktionen sind in den Tabellen 3 - 8 und die daraus resultierenden Eichkurven in den Abbildungen 1 - 6 dargestellt.

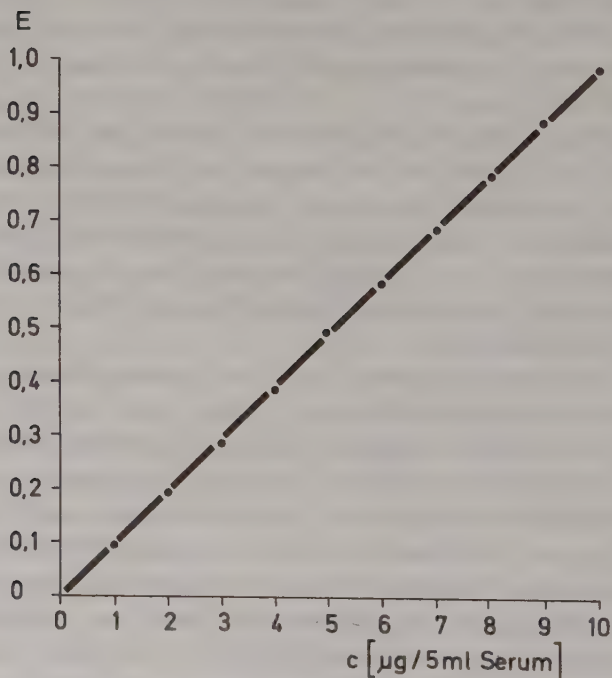


Abb. 1 Eichkurve: La 96 im Serum

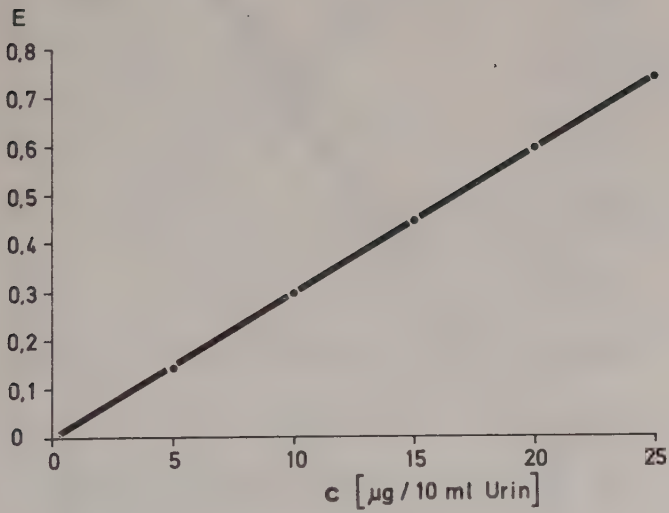


Abb. 2 Eichkurve: La 96 im Urin

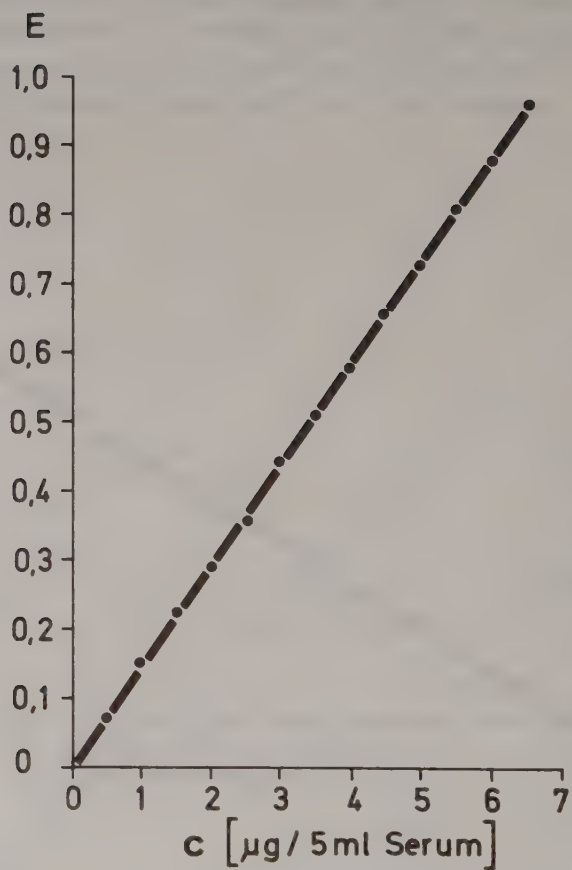


Abb. 3 Eichkurve: Oxyphenisatin im Serum

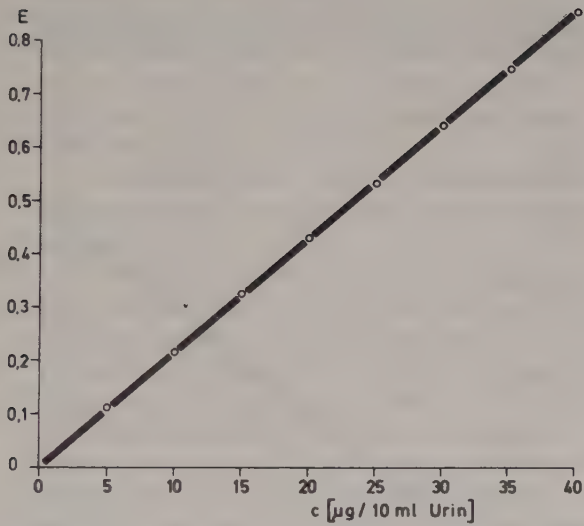


Abb. 4 Eichkurve: Oxyphenisatin im Urin

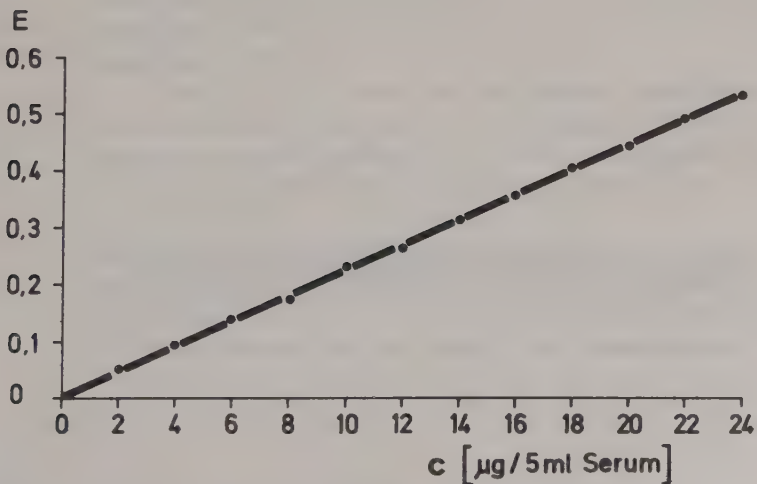


Abb. 5 Eichkurve: Phenolphthalein im Serum

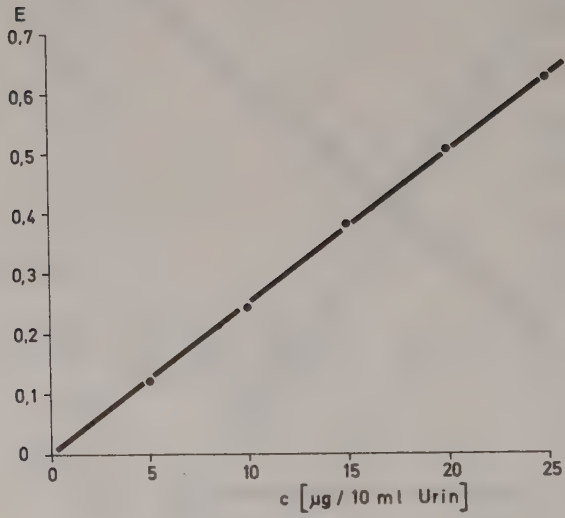


Abb. 6 Eichkurve: Phenolphthalein im Urin

### 3. Ergebnisse:

#### 3.1. Konzentration und Ausscheidung von La 96 im Urin

nach oraler Applikation von Bisacodyl-Dragees zu je 5 mg

Die Ergebnisse der oralen Applikation von Bisacodyl-Dragees sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Bei keiner der 6 Versuchspersonen war freies La 96 im Urin vorhanden.

Das Laxans war erst nach enzymatischer Abspaltung aus seinem  $\beta$ -Glucuronid mittels  $\beta$ -Glucuronidase nachweisbar.

Der Mittelwert der Konzentrationen des  $\beta$ -glucuronierten La 96 im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation betrug  $5,6 \pm 2,2$  yg / 10 ml (SEM), wobei die niedrigste Konzentration mit 0,4 yg / 10 ml und die höchste mit 14,3 yg / 10 ml gefunden wurde.

Der Mittelwert der Gesamtausscheidung der applizierten 5 mg Bisacodyl im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation betrug unter Berücksichtigung der verschiedenen Molekulargewichte der applizierten und ausgeschiedenen Substanz  $516,0 \pm 131,8$  yg (SEM), wobei die niedrigste Gesamtausscheidung 51,2 yg und die höchste 908,1 yg betrug.

Der Mittelwert der Gesamtausscheidung in % der applizierten Substanzmenge im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation betrug  $13,5 \pm 3,4$  % (SEM), wobei der niedrigste Wert mit 1,3 % und der höchste Wert mit 23,7 % gefunden wurde.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß es manchen Versuchspersonen schwer fiel, den Urin über 24 Stunden quantitativ zu sammeln, weswegen für die Gesamtausscheidung des La 96 im Urin eher höhere Werte anzunehmen sind.

#### 3.2. Konzentration von Oxyphenisatin im Urin nach oraler

Applikation von Oxyphenisatin-Diacetat-Dragees zu je 10 mg

Die Ergebnisse der oralen Applikation von Oxyphenisatin-Diacetat-Dragees sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Bei keiner der 6 Versuchspersonen war freies Oxyphenisatin im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation von 10 mg Isacen<sup>R</sup> vorhanden.

Oxyphenisatin wurde erst nach enzymatischer Abspaltung aus seinem  $\beta$ -Glucuronid mittels  $\beta$ -Glucuronidase nachweisbar.

Der Mittelwert der Konzentrationen des  $\beta$ -glucuronisierten Oxyphenisatins im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation betrug  $2,6 \pm 0,5$  yg / 10 ml (SEM), wobei die niedrigste Konzentration mit 1,2 yg / 10 ml und die höchste mit 4,6 yg / 10 ml gefunden wurde.

Der Mittelwert der Gesamtausscheidung der applizierten 10 mg Isacen<sup>R</sup> im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation betrug unter Berücksichtigung der verschiedenen Molekulargewichte der applizierten und ausgeschiedenen Substanzen  $199,6 \pm 57,7$  yg, wobei die niedrigste Gesamtausscheidung mit 76,4 yg und die höchste mit 427,2 yg gefunden wurde.

Der Mittelwert der Gesamtausscheidung in Prozent der applizierten Substanzmenge im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation betrug  $2,6 \pm 0,7$  % (SEM), wobei der niedrigste Wert mit 1,0 % und der höchste Wert mit 5,4 % gefunden wurde.

Auch bei dieser Versuchsreihe ist zu berücksichtigen, daß es manchen Versuchspersonen schwer fiel, den Urin über 24 Stunden quantitativ zu sammeln, weswegen für die Gesamtausscheidung des Oxyphenisatins im Urin eher höhere Werte anzunehmen sind.

### 3.3. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von La 96 im Serum nach duodenaler Applikation von La 96

Die Ergebnisse der Resorption nach duodenaler Applikation von La 96 sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Bei den 4 Versuchspersonen, von denen eine 20 mg, eine 50 mg, eine 75 mg und eine 100 mg La 96 duodenal er-

halten hatte, war mit der angewandten photometrischen Nachweismethode weder freies noch  $\beta$ -glucuronisiertes La 96 in den Serumproben, die 1, 2, 3, 4, 5 und 24 Stunden nach Applikation des Laxativums gewonnen worden waren, nachzuweisen. Die hier angewandte photometrische Nachweisreaktion für La 96 im Serum, deren untere Nachweisgrenze bei 1 bis 2  $\mu\text{g}$  / 5 ml Serum liegt, scheint für die bei den obigen Resorptionsversuchen auftretenden Serumkonzentrationen zu unempfindlich zu sein. Eventuelle Serumkonzentrationen müssen demnach unter 1  $\mu\text{g}$  / 5 ml Serum liegen. Mittels Gaschromatographie wäre es höchstwahrscheinlich möglich gewesen, eine Resorptions-Eliminations-Kurve für das La 96 zu erhalten. Aus Kostengründen wurde jedoch auf diese feinere Nachweismethode verzichtet, zumal in weiteren Versuchen das La 96 im Urin und damit indirekt sein Auftreten im Blut nachgewiesen werden konnte.

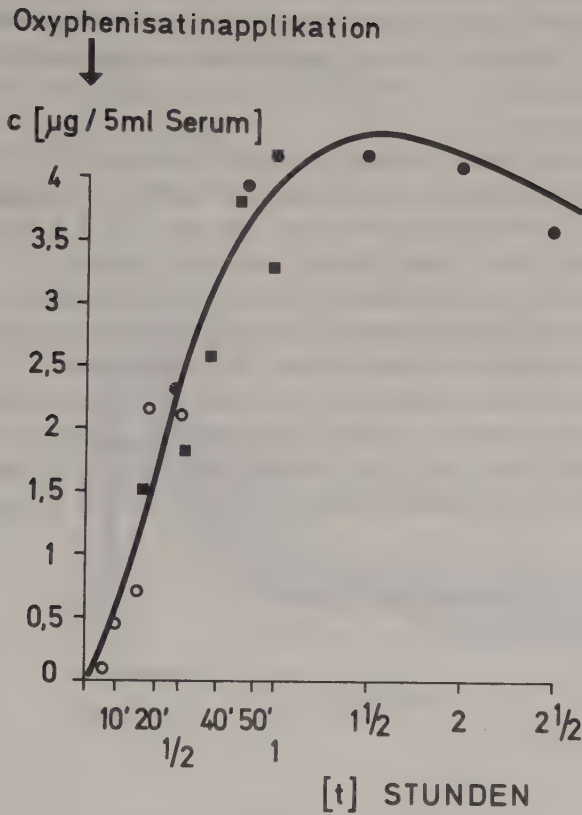
#### 3.4. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von La 96 im Serum nach duodenaler Applikation von Bisacodyl

Die Ergebnisse der Resorption nach duodenaler Applikation von Bisacodyl sind in Tabelle 12 zusammengefaßt. Bei den drei Versuchspersonen, von denen zwei je 20 mg und eine 50 mg Bisacodyl duodenal erhalten hatten, war im Meßzeitraum von 5 min bis 24 Stunden nach Applikation des Laxativums mit der angewandten photometrischen Nachweismethode weder freies noch  $\beta$ -glucuronisiertes La 96 in den Serumproben nachzuweisen. Die hier angewandte photometrische Nachweisreaktion für La 96 im Serum, deren untere Nachweisgrenze bei 1 bis 2  $\mu\text{g}$  / 5 ml Serum liegt, scheint für die bei den obigen Resorptionsversuchen auftretenden Serumkonzentrationen zu unempfindlich zu sein. Eventuelle Serumkonzentrationen müssen demnach unter 20  $\mu\text{g}$  / 100 ml Serum liegen. Auch hier wäre es mittels Gaschromatographie höchstwahrscheinlich möglich gewesen, eine Resorptions-Eliminations-Kurve für das La 96 zu erhalten. Aus Kostengründen wurde auf diese feinere Nachweismethode verzichtet, zumal in weiteren Versuchen das La 96 im Urin und damit

indirekt sein Auftreten im Blut nachgewiesen werden konnte.

**3.5. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Oxyphenisatin im Serum nach duodenaler Applikation von je 40 mg Oxyphenisatin**

Die Ergebnisse der Resorption nach duodenaler Applikation von Oxyphenisatin sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Bei den drei Versuchspersonen, die je 40 mg Oxyphenisatin duodenal erhalten hatten, war in allen Serumproben das Laxativum in Form seines  $\beta$ -Glucuronides nachweisbar. Da bei der ersten Versuchsperson im Zeitraum von 5 bis 30 min, bei der zweiten im Zeitraum von 20 bis 60 min und bei der dritten im Zeitraum von 1/2 bis 2 1/2 Stunden die Serumkonzentrationen bestimmt worden waren, konnte Hand der Ergebnisse eine Resorptions-Eliminations-Kurve (Abb. 7) gezeichnet werden, die grob auf das zeitliche Maximum der Serumkonzentration des Laxativums schließen läßt. Die höchste Konzentration des Oxyphenisatins im Serum scheint demnach 1 bis 2 Stunden nach duodenale Applikation erreicht zu sein; es wurde ein max. Serumspiegel von 84  $\mu$ g / 100 ml Serum erreicht.



**Abb. 7** Resorptions-Eliminationskurve nach duodener Applikation von je 40 mg Oxyphenisatin

3.6. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Oxyphenisatin  
im Serum nach duodenaler Applikation von 40 mg  
Oxyphenisatin

Die Ergebnisse der Resorption nach duodenaler Applikation von Oxyphenisatin sind in Tabelle 14 zusammengefaßt. Bei allen 14 Versuchspersonen, die je 40 mg Oxyphenisatin duodenal erhalten hatten, war dieses in Form seines  $\beta$ -Glucuronids 1 bis 24 Stunden nach Applikation im Serum nachweisbar.

Die maximale Konzentration im Serum war 1 - 2 Stunden nach Applikation des Laxativums erreicht. Der höchste Mittelwert der Konzentrationen lag mit  $2,9 \pm 0,3 \text{ yg} / 5 \text{ ml Serum (SEM)}$  eine Stunde nach Applikation.

Der höchste gemessene Einzelwert lag mit  $102 \text{ yg} / 100 \text{ ml Serum}$  zwei Stunden nach Applikation. Die Resorptions Eliminationskurven sind in Abb. 8 dargestellt.

Auf freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes Oxyphenisatin im Serum wurde jeweils 2 und 5 Stunden nach Applikation geprüft. Es gelang mit der angewandten Methode in keinem einzigen Fall, freies Oxyphenisatin im Serum nachzuweisen.

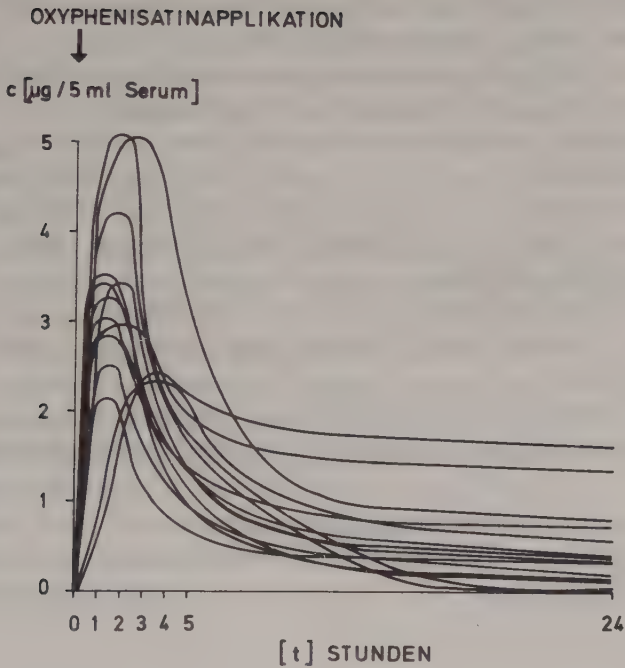


Abb. 8 Resorptions-Eliminationskurven nach duodenaler Applikation von je 40 mg Oxyphenisatin

### 3.7. Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen von Oxyphenisatin im Serum nach duodenaler Applikation von Oxyphenisatin-Diacetat

Die Ergebnisse der Resorptionsmessung nach duodenaler Applikation von Oxyphenisatin-Diacetat sind in Tabelle 15 dargestellt.

Von den 7 Versuchspersonen erhielten 5 je 40 mg und 2 je 50,6 mg Isacen<sup>R</sup> duodenal appliziert.

Bei allen Versuchspersonen war das Oxyphenisatin in Form seines  $\beta$ -Glucuronids im Serum nachweisbar. Die Resorptions-Eliminationskurven sind in Abb. 9 dargestellt.

Der höchste Mittelwert der Serumkonzentrationen war mit 0,26  $\mu\text{g}$  / 5 ml Serum 3 bzw. 5 Stunden nach Applikation erreicht.

Die höchste einzeln gemessene Konzentration betrug 16  $\mu\text{g}$  / 100 ml Serum 3 Stunden nach Applikation des Laxativums.

In keinem einzigen Fall jedoch konnte freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes Oxyphenisatin im Serum nachgewiesen werden.

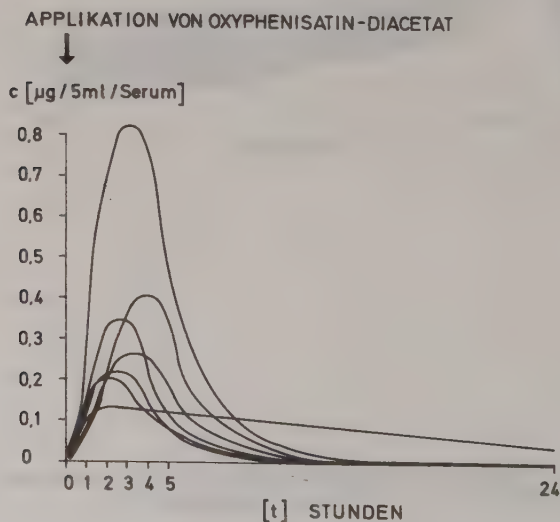


Abb. 9 Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen von Oxyphenisatin im Serum nach duodenaler Applikation von Oxyphenisatin-diacetat

8. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Phenolphthalein im Serum nach duodenaler Applikation von je 1000 mg Phenolphthalein

Die Ergebnisse der Resorptionsuntersuchungen nach duodenaler Applikation von Phenolphthalein sind in Tabelle 16 dargestellt.

Bei allen 6 Versuchspersonen, die je 1000 mg Phenolphthalein über die Duodenalsonde erhalten hatten, war dieses in Form seines  $\beta$ -Glucuronids über einen Zeitraum von 1 bis 24 Stunden nach Applikation im Serum nachweisbar.

Die Resorptions-Eliminationskurven sind in Abb. 10 dargestellt.

Der höchste Mittelwert der Serumkonzentrationen trat mit 10,4 yg / 5 ml Serum 2 Stunden nach Applikation auf.

Der höchste einzeln gemessene Wert fand sich mit 246 yg 3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-phthalid / 100 ml Serum 4 Stunden nach Applikation.

Selbst 24 Stunden nach Applikation betrug der Serumspiegel im Mittel noch 62,6 yg / 100 ml Serum.

Freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes Phenolphthalein war mit der angewandten Methode in keinem einzigen Fall im Serum nachzuweisen.

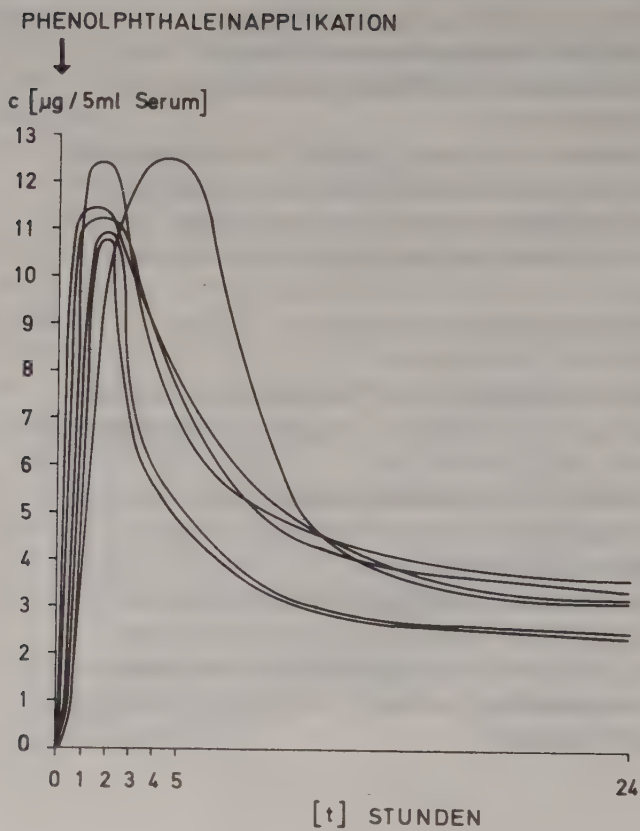


Abb. 10    Resorptions-Eliminationskurven nach  
duodenaler Applikation von Phenolphthalein

### 3.9. Konzentration und Ausscheidung von La 96 im Urin bei duodenaler Applikation von La 96 bzw. Bisacodyl

Die Ergebnisse der Ausscheidung im Urin nach duodenaler Applikation von La 96 bzw. Bisacodyl sind in Tabelle 17 dargestellt.

Von den aufgeführten 6 Versuchspersonen erhielten von vieren je eine 20, eine 50, eine 75 und eine 100 mg La 96 und von zweien je eine 20 und eine 50 mg Bisacodyl duodenal appliziert.

$\beta$ -glucuronisiertes La 96 war im Urin jeder Versuchsperson nachweisbar.

Die höchste im Urin der ersten 24 Stunden ausgeschiedene Menge La 96 betrug mit 3111 yg 15,6 % der verabreichten Dosis.

Freies La 96 war in keinem der Fälle im Urin nachweisbar.

### 3.10. Konzentration und Ausscheidung von Oxyphenisatin im Urin bei duodenaler Applikation von Oxyphenisatin

Die Ergebnisse der Ausscheidung im Urin nach duodenaler Applikation von Oxyphenisatin sind in Tabelle 18 zusammengefaßt.

Die aufgeführten 12 Versuchspersonen erhielten je 40 mg Oxyphenisatin duodenal appliziert.

$\beta$ -glucuronisiertes Oxyphenisatin war im Urin jeder Versuchsperson nachweisbar. Der Mittelwert der Konzentrationen im 24-Std-Sammelurin war 32,9 yg/10 ml  $\pm$  6,7 (SEM). Der Mittelwert der im 24-Std-Sammelurin ausgeschiedenen Gesamtmenge Oxyphenisatin betrug 1081,3 yg  $\pm$  177,9 (SEM).

Die höchste im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation ausgeschiedene Menge Oxyphenisatin betrug mit 2128,5 yg 5,3 % der verabreichten Dosis.

Freies Oxyphenisatin war in keinem der Fälle im Urin nachweisbar.

3.11. Konzentration und Ausscheidung von Phenolphthalein im Urin bei duodenaler Applikation von Phenolphthalein  
Die Ergebnisse der Untersuchungen der Ausscheidung im Urin nach duodenaler Applikation von Phenolphthalein sind in Tabelle 19 zusammengefaßt.

Von den aufgeführten 7 Versuchspersonen erhielten eine 300 mg, eine 500 mg und fünf je 1000 mg Phenolphthalein duodenal appliziert.

Im Urin aller Versuchspersonen war sowohl freies als auch  $\beta$ -glucuronisiertes Phenolphthalein nachweisbar. Die höchste im Urin der ersten 24 Stunden nach Applikation ausgeschiedene Gesamtmenge Phenolphthalein betrug mit 12,4 mg 1,24 % der verabreichten Dosis. Davon lagen 488  $\mu$ g in freier Form vor. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß dieses freie Phenolphthalein bei der vorliegenden relativ großen Menge an glucuroniertem Phenolphthalein durch die enzymatische Einwirkung von Bakterien während der Sammelperiode oder während des Aufarbeitungsprozesses entstanden ist.

3.12. Zeitlicher Verlauf der lebertypischen Enzymaktivitäten im Serum vor und nach Laxantienapplikation

3.12.1. Zeitlicher Verlauf der lebertypischen Enzymaktivitäten im Serum vor und nach Oxyphenisatin- bzw. Oxyphenisatin-Diacetat-Applikation

Von insgesamt 27 Versuchspersonen wurden

- 20 mit je 40 mg Oxyphenisatin,
- 5 mit je 40 mg Oxyphenisatin-Diacetat und
- 2 mit je 50,6 mg Oxyphenisatindiacetat belastet.

Die Laxantien wurden wie unter 2 beschrieben duodenal appliziert. Die Ergebnisse der Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Enzymaktivitäten im Serum vor und nach Oxyphenisatin- bzw. Isacen<sup>R</sup>-Applikation sind in den Tabellen 20 bis 25 zusammengefaßt. Der zeitliche Verlauf der Mittelwerte der Serumenzym Spiegel ist in den Abbildungen 11 bis 16 graphisch dargestellt.

In zwei Fällen ergaben sich Anstiege der lebertypischen Enzymspiegel im Serum.

- 1.) Bei Versuchsperson Nr. 14 (Tab. 20-25) bestand jahrelanger Laxantienabusus mit Chol-Kugeletten<sup>R</sup>, welche damals noch Oxyphenisatin enthielten. Dieser Patient hatte drei Wochen vor der stationären Aufnahme die Laxantien abgesetzt. Die Diagnosen bei stat. Aufnahme lauteten: 1. Bronchopneumonie, 2. Verdacht auf Lebererkrankung, 3. Zustand nach Cholezystektomie.

Beim Belastungstest mit 40 mg Oxyphenisatin ergaben sich sichtbare Anstiege der

SGOT von 16 auf 90 mU/ml am 4. Tag, der  
SGPT von 27 auf 77 mU/ml am 2. Tag und der  
GLDH von 2,9 auf 14,8 mU/ml am 2. Tag nach  
Applikation.

Die AP und LAP blieben dagegen unverändert. Bereits am 5. Tag nach Applikation war eine Normalisierungstendenz der lebertypischen Enzyme im Serum zu erkennen. Die

SGOT betrug noch 22 mU/ml, die  
SGPT 54 mU/ml und die  
GLDH nur noch 0,5 mU/ml.

Die zwei Monate nach Entlassung durchgeführte Leberblindpunktion ergab "chron. persistierende Hepatitis".

- 2.) Wegen der besonderen Bedeutung im Fall der Versuchsperson Nr. 20 (Tab. 20-25) wird darüber in Abschnitt 3.13. gesondert ausführlich berichtet.

Bei den übrigen 25 Versuchspersonen konnten nach Belastung mit Oxyphenisatin bzw. Isacen<sup>R</sup> keine Veränderungen der Aktivität der lebertypischen Enzyme im Serum beobachtet werden.

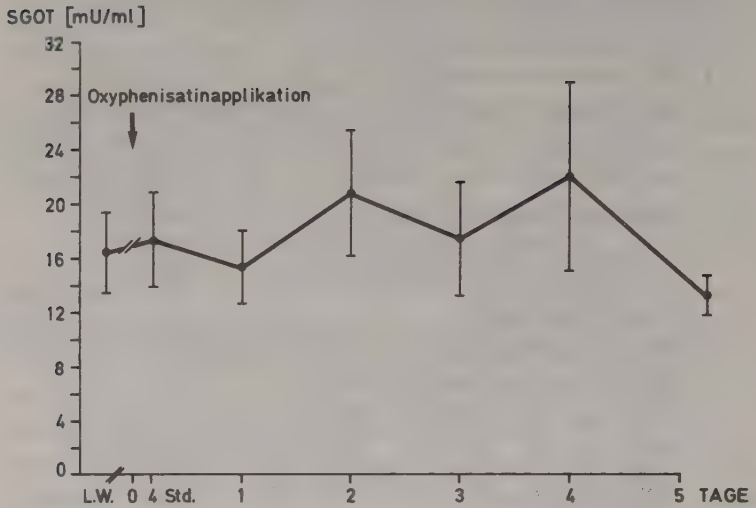


Abb. 11

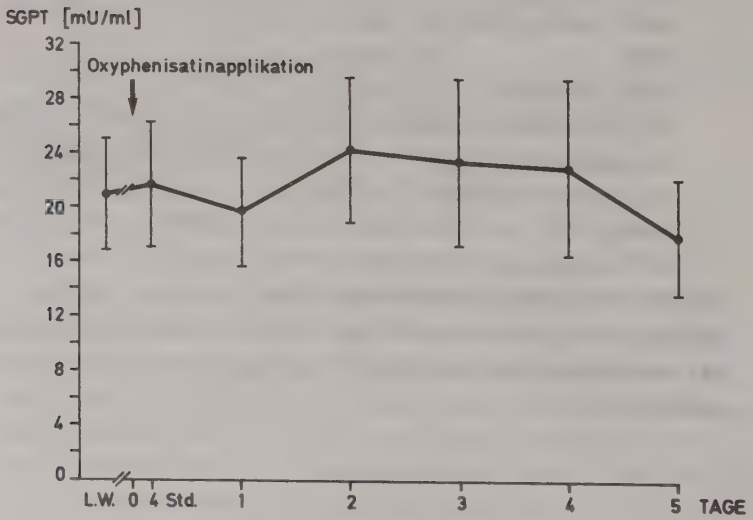


Abb. 12

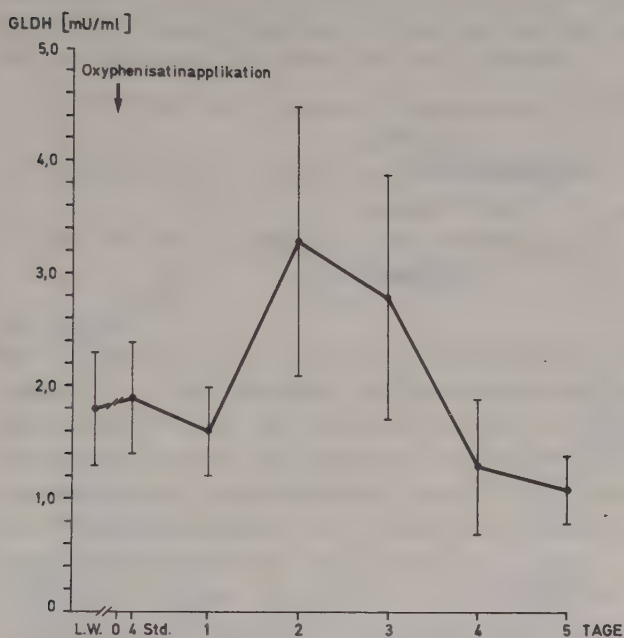
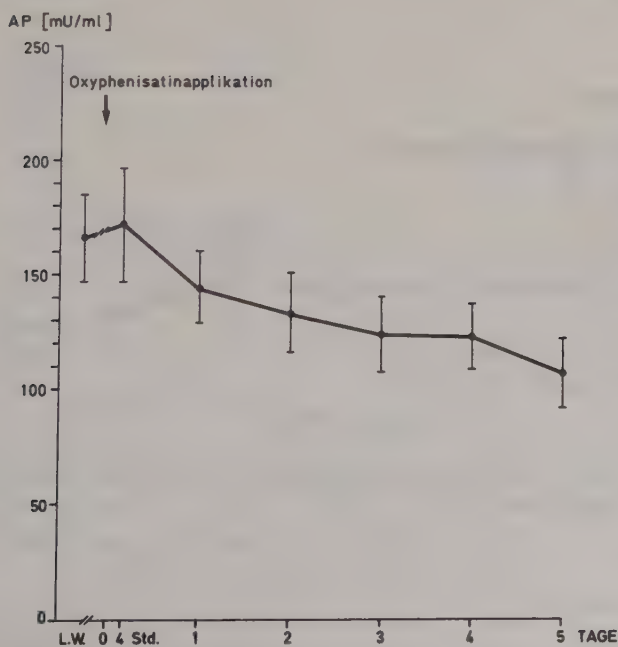


Abb. 13



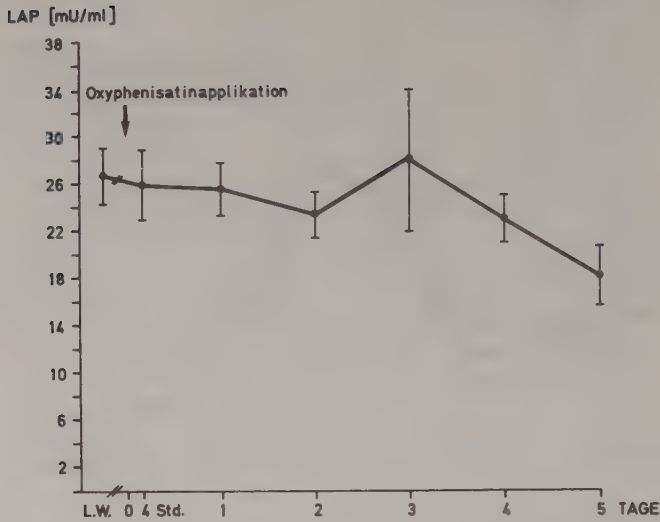


Abb. 15

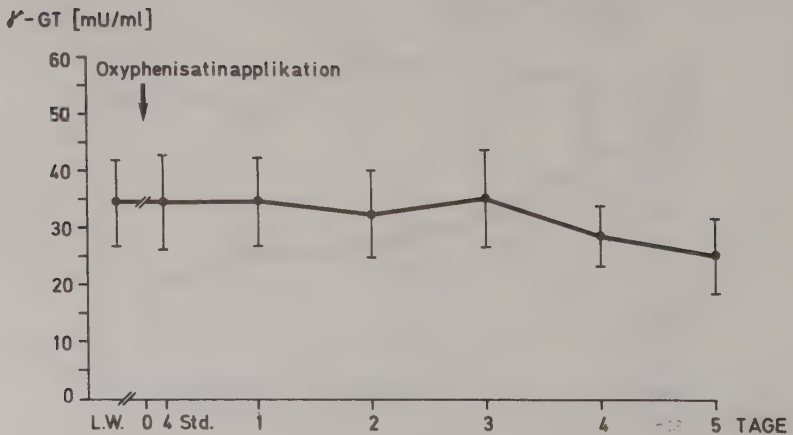


Abb. 16

### 3.12.2. Zeitlicher Verlauf der lebertypischen Enzymaktivitäten im Serum vor und nach Phenolphthaleinapplikation

Von den insgesamt 8 Versuchspersonen wurden

1 mit je 300 mg 3,3-Bis-(4-hydroxyphenyl)-  
phthalid,

1 mit je 500 mg 3,3-Bis-(4-hydroxyphenyl)-  
phthalid und

6 mit je 1000 mg 3,3-Bis-(4-hydroxyphenyl)-  
phthalid

belastet.

Die Laxantien wurden wie unter 2 beschrieben duodenal appliziert. Die Ergebnisse der Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Enzymaktivitäten im Serum vor und nach Phenolphthaleinapplikation sind in Tab. 26 bis 30 zusammengefaßt. Der zeitliche Verlauf der Mittelwerte der Serumenzymspiegel ist in den Abbildungen 17 bis 21 graphisch dargestellt.

In keinem einzigen Fall ergab sich ein Anstieg der lebertypischen Enzymaktivitäten im Serum für den Beobachtungszeitraum von 4 Stunden bis 5 Tage nach der Applikation.

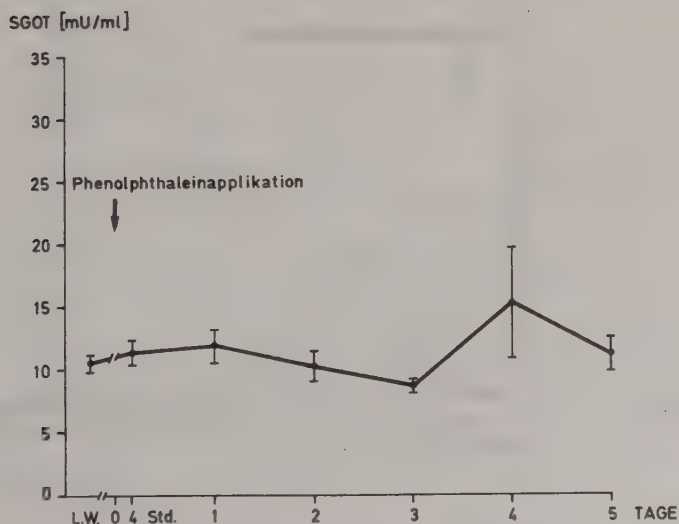


Abb. 17

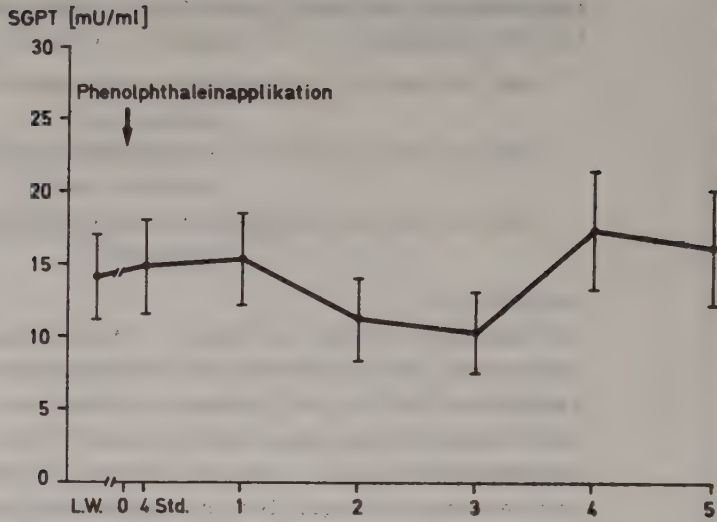


Abb. 18

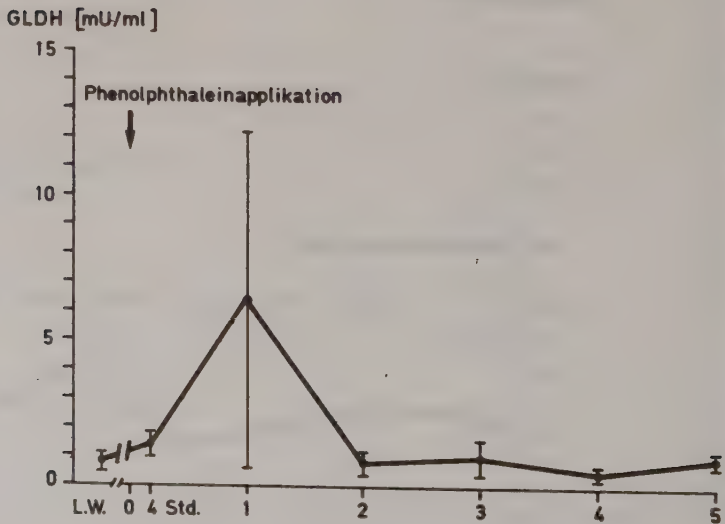


Abb. 19

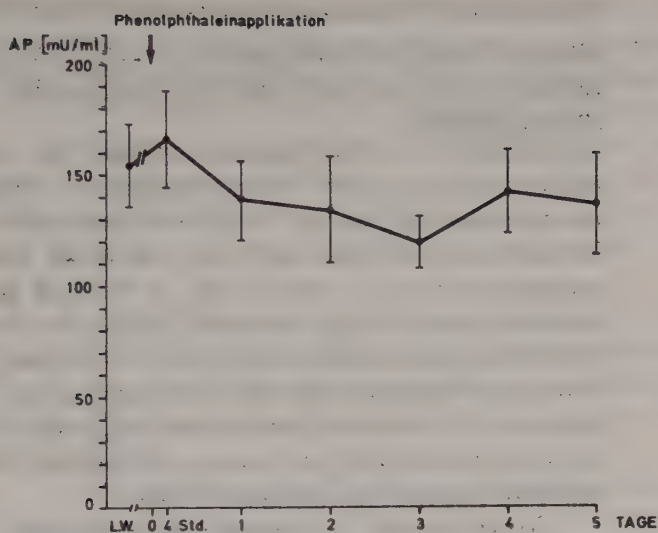


Abb. 20

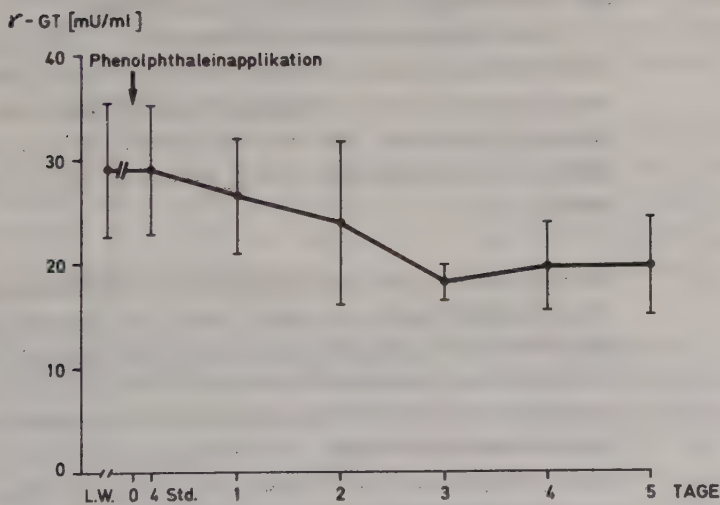


Abb. 21

### 3.13. Provokationstest mit Bisacodyl und Oxyphenisatin

#### 3.13.1. Konzentration und Ausscheidung von La 96 im 24-h-Sammelurin vor und nach dem Provokationstest mit 20 mg Bisacodyl

In Tabelle 31 sind die Konzentrationen von freiem und  $\beta$ -glucuronisiertem La96 im 24-h-Sammelurin, sowie die Gesamtausscheidung von La 96 im 24-h-Sammelurin einen Tag vor und zwei Tage nach der Gabe von 20 mg Bisacodyl zusammengestellt. In den ersten 24 Stunden vor oraler Belastung durch 20 mg Bisacodyl schied die Patientin 3,9592 mg  $\beta$ -glucuronisiertes La 96 im Urin aus. Dies erklärt sich dadurch, daß man es veräumt hatte, die Patientin im Einbestellungsschreiben darauf hinzuweisen, daß sie längere Zeit vor ihrer stationären Aufnahme sämtliche Laxantien abzusetzen habe.

In den ersten 24 Stunden nach Belastung durch orale Gabe von 20 mg Bisacodyl schied die Patientin 1,1868 mg und in den zweiten 24 Stunden nach Belastung 0,5246 mg  $\beta$ -glucuronisiertes La 96 im Urin aus.

Freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes La 96 konnte in keiner der drei Urinproben nachgewiesen werden.

Die Gesamtausscheidungsmengen an  $\beta$ -glucuronisiertem La 96 in den drei 24-h-Sammelurinportionen wurden wesentlich durch die großen Mengen bisacodylhaltigen Abführmittels gestaltet, die die Patientin noch in der Zeit ihres stationären Aufenthalt in der Klinik eingenommen hatte.

#### 3.13.2. Konzentration und Ausscheidung von Oxyphenisatin im 24-h-Sammelurin vor und nach dem Provokationstest mit duodenaler Applikation von 40 mg Oxyphenisatin

In Tabelle 32 sind die Konzentrationen von freiem und  $\beta$ -glucuronisiertem Oxyphenisatin im 24-h-Sammelurin, sowie die Gesamtausscheidung von Oxyphenisatin im 24-h-Sammelurin 3 Tage vor bis 3 Tage nach der duodenalen Gabe von 40 mg Oxyphenisatin zusammengestellt.

Im 24-h-Sammelurin, der 3 Tage vor der Belastung mit 40 mg Oxyphenisatin gewonnen worden war, war weder freies noch  $\beta$ -glucuronisiertes Oxyphenisatin nachweisbar. Die Konzentration  $\beta$ -glucuronierten Oxyphenisatins im Urin betrug in der ersten 24-h-Sammelurinportion nach Oxyphenisatinapplikation 53,0 yg / 10 ml, in der zweiten 24-h-Sammelurinportion 17,5 yg / 10 ml und in der dritten 24-h-Sammelurinportion immerhin noch 7,6 yg / 10 ml Urin.

Im Sammelurin der ersten 24 Stunden nach Belastung mit 40 mg Oxyphenisatin betrug die Gesamtausscheidung 2,1200 mg, in dem der zweiten 24 Stunden 1,4175 mg und in dem der dritten 24 Stunden 0,5168 mg  $\beta$ -glucuronisiertes Oxyphenisatin.

In keiner der drei 24-h-Sammelurinportionen nach duodenaler Gabe von 40 mg Oxyphenisatin war freies Oxyphenisatin nachweisbar.

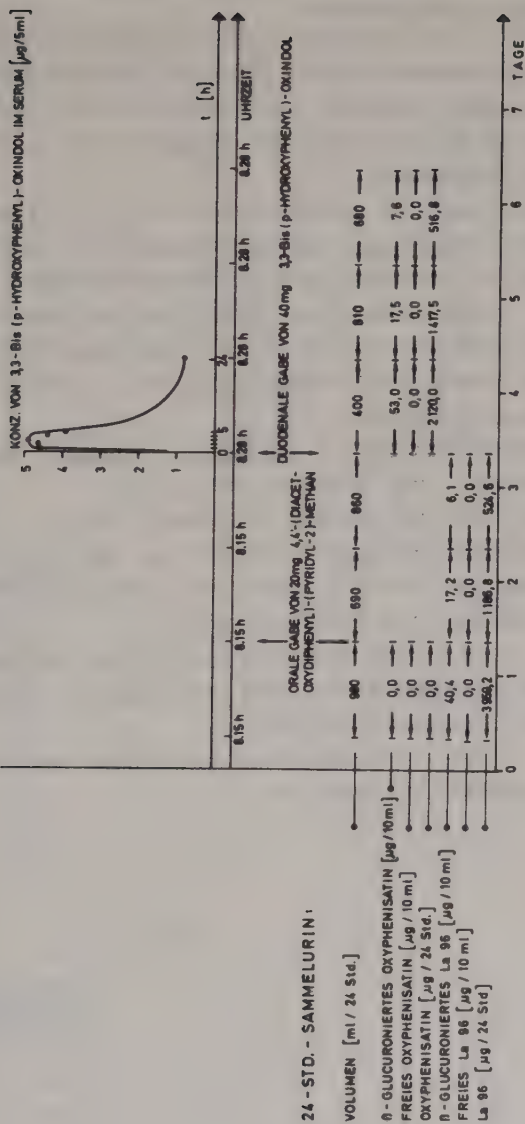
Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, daß die Patientin zum Zeitpunkt vor ihrem stationären Aufenthalt in der Klinik kein oxyphenisatinhaltiges Laxans zu sich genommen hatte. Sie war schon längere Zeit vorher über die potentiell leberschädigende Wirkung des Oxyphenisatins unterrichtet worden und hatte zwischenzeitlich ihren Abusus auf Bisacodyl verlagert.

Zum anderen läßt sich aus Tabelle 32 die relativ lange Verweildauer des einmal eingenommenen Oxyphenisatins im menschlichen Körper ansehen, was hauptsächlich dadurch erklärt wird, daß das Oxyphenisatin am colo-hepatischen Kreislauf teilnimmt.

### 3.13.3. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von freiem und $\beta$ -glucuroniertem Oxyphenisatin im Serum nach duodenaler Applikation von 40 mg Oxyphenisatin (Provokationstest)

In Tabelle 33 sind die Konzentrationen von freiem und  $\beta$ -glucuroniertem Oxyphenisatin im Serum über einen Zeitraum von 24 Stunden nach duodenaler Gabe von 40 mg Oxyphenisatinaufgeführt. Freies Oxyphenisatin konnte im Serum nicht nachgewiesen werden.

Der Serumspiegel des  $\beta$ -glucuronierten Oxyphenisatins erreichte 3 Stunden nach Applikation mit einer Konzentration von 98,0 yg / 100 ml seinen höchsten Wert. Die Resorptions-Eliminationskurve ist in Abb. 22 dargestellt. Auch nach 24 Stunden war noch  $\beta$ -glucuronisiertes Oxyphenisatin im Serum in einer Konzentration von 16,0 yg / 100 ml nachweisbar.



### 3.13.4. Lebertoxizität von Bisacodyl und Oxyphenisatin im Provokationstest

Die zur Feststellung einer eventuellen Leberschädigung nach Provokation mit Bisacodyl und Oxyphenisatin herangezogenen Meßwerte der lebertypischen Enzymspiegel im Serum und die Bilirubinspiegel im Serum sind in Tabelle 34 aufgeführt.

Die einmalige perorale Gabe von 20 mg Bisacodyl hatte keine Änderungen der Aktivitäten der lebertypischen Enzyme im Serum und des Bilirubinspiegels bewirkt.

Nach einmaliger duodenaler Applikation von 40 mg Oxyphenisatin waren jedoch schon nach 4 Stunden Anstiege der Leberenzyme nachweisbar, was in Abbildung 23 veranschaulicht wird.

Die SGOT stieg von anfänglich 18 auf 35 am 2. Tag,  
die SGPT von 17 auf 34 am 2. Tag,  
die G1DH von 3,6 auf 25,9 am 2. Tag,  
die AP von 95 auf 173 am 2. Tag und die  
y-GT von 28 auf 47 mU/ml am 2. Tag nach der  
Belastung mit Oxyphenisatin.

Am 4. Tag nach der Applikation schien wieder eine Rückbildungstendenz der pathologisch veränderten Leberwerte erkennbar zu sein.

Das Bilirubin blieb bis 4 Tage nach Applikation unverändert im Normbereich.



#### 4. Diskussion

Die diphenolischen "Kontakt"-Laxantien 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan und 3,3-Bis(p-acetoxyphenyl)-oxindol werden nach peroraler Zufuhr im Magen-Darm-Trakt durch eine Arylesterase in das freie Laxans 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan bzw. 3,3-Bis(p-hydroxyphenyl)-oxindol und Essigsäure gespalten.

In eigenen Versuchen konnte bestätigt werden, daß nach duodenaler Gabe von Bisacodyl bzw. Oxyphenisatin-Diacetat im Urin bzw. im Serum jeweils die entsprechenden entacetylierten Substanzen nachzuweisen waren.

Voraussetzung für die fermentative Spaltung der veresterten Laxantien im Darmlumen ist ihre Wasserlöslichkeit. 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan und 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan sind etwa gleich gut wasserlöslich (65). 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan wird mehr oder weniger vollständig im Darmlumen durch fermentative Abspaltung der Essigsäuregruppen entacetyliert. Beim 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan ist die entacetylierte Form nicht stärker wirksam als die acetylierte (54, 63). Das sehr viel geringer wasserlösliche 3,3-Bis(p-acetoxyphenyl)-oxindol wird nur zu etwa 10 % entacetyliert. 90 % des 3,3-Bis(p-acetoxyphenyl)-oxindols passieren den Darm als ungelöste, ungespaltene und unwirksame Substanz. Für die gleiche laxierende Wirksamkeit ist etwa die 10-fach höhere Dosis an 3,3-Bis(p-acetoxyphenyl)-oxindol gegenüber dem 3,3-Bis(p-hydroxyphenyl)-oxindol erforderlich (54,55).

Diese Ergebnisse werden durch die eigenen Ergebnisse gestützt, wonach nach der Applikation von Oxyphenisatin-Diacetat der quantitativ gemessene Serumspiegel  $\beta$ -mono-glucuronisierten Oxyphenisatins ca. den 10. Teil dessen betrug, welcher nach duodenaler Gabe derselben Dosis Oxyphenisatins gemessen wurde.

Die Acetylverbindungen dürften als solche nicht resorbierbar und nicht wirksam sein. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß ungespaltene Acetylverbindung resorbiert wird (65).

Die Abspaltung der Acetylgruppen erfolgt durch ein Enzym im Dünndarmmlumen, die Arylesterase I (Pilz 1962) (156), durch den Einfluß einer Gewebesterase (Vogt et al. 1962) oder durch eine Esterase von Mikroorganismen (Forth et al. 1966) (55, 65).

Noch im Jahre 1955 war für Schmidt die Wirkungsweise der synthetisch hergestellten Laxantien klar: "Sie wirken nur durch Kontakt mit der Darmschleimhaut. Es ist erwiesen, daß diese synthetischen Stoffe ihre Wirkung keinesfalls auf resorptivem Wege entfalten" (177, 184, 200). 1962 erbrachte Ferlemann erstmals den Nachweis der Resorption der entacetylierten Form des Bisacodyls sowohl nach oraler als auch nach intraperitonealer Gabe durch Bestimmung der Ausscheidung im Urin und in der Galle, d.h. das Bisacodyl mußte nach vollkommener Desacetylierung im Darm resorbiert worden sein, um im Urin und in der Galle ausgeschieden werden zu können (54). Weiterhin konnte er die Entacetylierung des Bisacodyls durch Darmsaft, das Fehlen einer laxierenden Wirkung bei unterbundenem Gallengang und das Vorhandensein von La-96- $\beta$ -Monoglucuronid im Urin nachweisen. Die Resorption des Bisacodyls konnte seit dieser Zeit als gesichert gelten (54).

Eine quantitative Bestimmung der Resorption  $^{14}\text{C}$ -markierten Bisacodyls in abgebundenen Jejunum- und Colonsegmenten von Ratten ergab nach 5 min eine Resorption von 53 % im Jejunum und 42 % im Colon, nach 60 min eine Resorption von 84 % im Jejunum und 93 % im Colon. Mittels Perfusionsmethode wurde die Resorption von Bisacodyl am Dünn- und Dickdarm des Menschen gemessen (Ewe, Hölker u. Przybylski; 98, 158). Die Resorption des perfundierten Bisacodyls betrug in einem 30 cm langem Jejunalsegment  $81,3 \pm 9,6$  %, im gesamten Colon  $30,3 \pm 6,3$  %.

Die in freier, nichtacetylierter Form vorliegenden diphenolischen Laxantien 3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-phthalid, 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan und 3,3-Bis-(p-hydroxy-phenyl)-oxindol werden aus dem Magen-Darm-Trakt in Abhängigkeit von ihrer Lipoidlöslichkeit entsprechend der von Brodie, Hogben, Schanker et al. (1957, 1962) experimentell entwickelten Resorptionstheorie resorbiert (178, 179).

In eigenen Versuchen wurde nachgewiesen, daß Oxyphenisatin, Oxyphenisatin-Diacetat und Phenolphthalein vom Magen-Darm-Trakt des Menschen aus resorbiert werden, indem deren Serumspiegel über 24 Stunden und ihre Ausscheidung im Urin über 24 Stunden bestimmt wurden. Beim Bisacodyl und La 96 konnte der Nachweis der Resorption beim Menschen nur indirekt über die quantitative Bestimmung der Ausscheidung im Urin geführt werden. Die Glucuronidierung von Desacetyl-Bisacodyl kann bereits in der Dünndarmwand einsetzen (116, 228). Im übrigen erfolgt die Kopplung von 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan bzw. 3,3-Bis(p-hydroxyphenyl)-oxindol und 3,3-Bis(4-hydroxyphenyl)-phthalid zu einem  $\beta$ -Monoglucuronid in der Leber (Vogt et al. 1965; Lehtinen, 1958; Levvy, 1948 (117); Dutton, 1959; Hartiala, 1954; Hartiala and Sirkku Rontu, 1954; Yoichi Shirai and Tatsuya Ohkubo, 1953). Nach diesen in vitro Experimenten ist die  $\beta$ -Glucuronidierung von phenolischen Pharmaka auch in der Schleimhaut des Magens, Duodenums, Ileums, Colons, in der Leber, Niere und im Mesenterium möglich (32, 90, 91, 148, 149, 199, 204, 224). Die Glucuronidsynthese im Darm zeigt eine hohe Kapazität, die möglicherweise größer als die der Leber sein könnte (Hartiala, 1954).

Die  $\beta$ -monoglucuronierten diphenolischen Laxantien finden sich im Blut und werden über die Leber in die Galle, über die Nieren im Urin sowie ggf. in die Muttermilch ausgeschieden (49, 52, 58, 59, 92, 103, 198, 206). Das  $\beta$ -Monoglucuronid ist gut wasserlöslich aber nicht lipoidlöslich und kann deswegen vom Darm nicht rückresorbiert werden. Es gelangt zwangsläufig mit dem übrigen Darminhalt

in den Dickdarm und wird dort durch die  $\beta$ -Glucuronidase der erst hier in größerer Quantität vorhandenen Coli-bakterien gespalten. Das entstandene freie Diphenol entfaltet dann seine laxierende Wirksamkeit. Ein ansehnlicher Teil des freien Diphenols wird im Colon rückresorbiert, sofern die abführende Wirkung Zeit dazu läßt, und zirkuliert in einem colo-hepatischen Kreislauf (228). Der andere Teil des freien Diphenols wird mit den Faeces ausgeschieden.

In eigenen Experimenten war das im Serum nachgewiesene Phenolphthalein und Oxyphenisatin ausnahmslos  $\beta$ -glucuroniert. Freies Oxyphenisatin und Phenolphthalein ließ sich in keinem einzigen Fall im Serum nachweisen.

Auch das im Urin ausgeschiedene 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan, Oxyphenisatin und Phenolphthalein war  $\beta$ -glucuroniert. Von dem in geringen Mengen im Urin nachgewiesenen freien, nicht- $\beta$ -glucuroniertem Phenolphthalein kann nicht gesagt werden, ob es sich um unglucuroniert über die Nieren ausgeschiedenes Phenolphthalein handelt, oder ob sein  $\beta$ -Mono-Glucuronid durch Bakterieneinwirkung während der Sammelperiode und des Verarbeitungsprozesses gespalten wurde (37, 50, 51, 203).

1972 wies Forth auf die Konjugation des 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan in der Leber an Sulfat hin. Der Schwefelsäureester nimmt im Prinzip den gleichen Weg wie das 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan -  $\beta$  - Monoglucuronid und wird im Dickdarm durch eine mikrobielle Sulfatase gespalten (65).

Die Wirkung der diphenolischen "Kontakt"-Laxantien beruht auf einer Kombination verschiedener Effekte:

- a) Steigerung der Motorik, die jedoch offensichtlich den geringeren Faktor darstellt (Ritchie, 1972; Hardcastle and Mann, 1970; Ewe, 1958; Ewe, 1974) (45, 80, 87, 169, 181).
- b) Zunahme des Netto-Wassereinstroms in den Darm (42, 64):  
Schon 1934 zeigten Straub und Triendl (63), daß ein Senna - Infus bei Katzen in Konzentrationen mit laxieren-

dem Effekt nicht nur die intestinale Motilität stimuliert, sondern auch die Wasserresorption hemmt. Die Autoren nahmen an, daß die Hemmung der Wasserabsorption ein Teil des laxativen Effekts des Senna - Infuses sei (207, 208). Die Ergebnisse dieser Arbeit scheinen jedoch längere Zeit in Vergessenheit geraten zu sein.

Die diphenolischen Laxantien hemmen die Natriumpumpe (145), indem sie die mikrosomale  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -abhängige Adenosin-Triphosphatase (ATPase) der Darmmucosa, ein Enzym, von dem man annimmt, daß es am aktiven Transport von Kationen durch Zellmembranen beteiligt ist, hemmt (Colin F. Chignell, 1968) (17).

Nach Nell et al. 1973 hemmt Oxyphenisatin in Jejunumsegmenten den unidirektionalen  $\text{Na}^+$ -Fluß vom Darmlumen zum Plasma. Der Fluß in umgekehrter Richtung wird nicht beeinflusst. Das Ergebnis ist die totale Hemmung der Absorption von  $\text{Na}^+$ , d.h. des Netto-Transfers vom Lumen zum Plasma.

An Colonsegmenten hemmt Oxyphenisatin zwar auch den unidirektionalen Fluß von  $\text{Na}^+$  vom Lumen zum Plasma. Im Gegensatz zum Jejunum wird im Colon der unidirektionale Fluß von  $\text{Na}^+$  vom Plasma ins Lumen dosisabhängig erhöht. Das Resultat dieses Effektes ist ein Netto- $\text{Na}^+$ -Fluß in das Colon hinein.

Wenn man die Ergebnisse zusammenfaßt, kann gesagt werden, daß Oxyphenisatin die Resorption des  $\text{Na}^+$  in Jejunumsegmenten verhindert, indem es den unidirektionalen Fluß des  $\text{Na}^+$  vom Lumen zum Plasma vermindert, wohingegen in Colonsegmenten der Effekt des Oxyphenisatins überwiegend durch Zunahme des  $\text{Na}^+$ -Flusses in die entgegengesetzte Richtung, d.h. vom Plasma zum Lumen, verursacht wird (66, 140).

Wenn die  $\text{Na}^+$ -Pumpe vergiftet ist, akkumulieren  $\text{Na}^+$ -Ionen im Darmlumen. Anionen (hauptsächlich  $\text{Cl}^-$  und  $\text{HCO}_3^-$ ) akkumulieren ebenfalls, um die Elektroneutralität bei ca. pH 6,8 aufrechtzuerhalten, und Wasser wird zurückgehalten, um die Osmolalität bei etwa 300 zu halten. Dies ergibt einen Mechanismus für die Bildung der flüssigen Ausscheidung, die der Anwendung von Abführmitteln folgt (155).

Die Oxyphenisatinkonzentration, die die Netto-Wasserabsorption in Colonsegmenten vollständig hemmt, beträgt nur den 40. Teil derjenigen, die das gleiche Resultat bei Jejunumsegmenten ergibt. Das Colon scheint demnach auf das Laxans 40 mal empfindlicher zu reagieren als das Jejunum (62).

Phenolphthalein und Emodin blockieren den aktiven Transport von  $\text{Na}^+$  an Kaninchen-Ileum und Froschhaut (Phillips, 1965) (17).

Chinon, Hydrochinon und p-Benzochinon hemmen ebenfalls den aktiven  $\text{Na}^+$ -Transport an der Froschhaut. Deshalb verwundert es nicht, daß anthrachinonhaltige Abführmittel ebenfalls den  $\text{Na}^+$ -Transport hemmen (Phillips, 1965).

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß Herzglykoside die  $\text{Na}^+$ -Pumpe hemmen (Schatzmann, 1953; Rummel & Forth, 1963) (114, 172).

Weitere Substanzen, die die Absorption von Wasser und Elektrolyten im Darmtrakt hemmen, sind Gallensäuren (Desoxycholsäure) (Forth, 1966) (67) (Ewe) (41), Choleraexotoxin (Iber, 1968; Love, 1969; Ewe) (41, 56) Prostaglandine, Theophyllin (Al Awqati, 1970; Pierce, 1971) und Hydroxyfettsäuren (3, 41, 140).

Die Zunahme des Coloninhaltes kann jedoch nicht allein wie die Resorptionshemmung durch eine Blockade der  $\text{Na}^+$ -Pumpe erklärt werden. Hierfür müssen andere Faktoren verantwortlich sein. Oxyphenisatin steigert offenbar die Durchlässigkeit der Mukosa für den Transport von Flüssigkeit und gelösten Stoffen vom Blut in Darmlumen hinein. Die treibende Kraft für den konvektiven Fluß der isotonen  $\text{Na}^+$ -Lösung ins Darmlumen ist wahrscheinlich eine Filtration aus den Kapillaren des Mukosaepithels (Overhoff et al, 1970) (145), (Wanitschke) (229).

Für den Weg, den das  $\text{Na}^+$  vom Plasma zum Darmlumen nimmt, sind zwei Wege denkbar, der intrazelluläre und der extrazelluläre. Für den Fall, daß  $\text{Na}^+$  unter dem Einfluß von Oxyphenisatin den extrazellulären Weg vom Plasma zum Darmlumen nähme, würde man erwarten, daß die intrazellulären

Elektrolytkonzentrationen unverändert blieben. Diese Erwartung wurde durch Experimente untermauert: Die  $K^+$ -Konzentration in der Zellflüssigkeit bleibt unverändert, ebenso die  $Na^+$ -Konzentration. Um die Möglichkeit eines schnellen transzellulären  $Na^+$ -Transfers ohne jegliche Veränderung der wirklichen intrazellulären  $Na^+$ -Konzentration auszuschließen, wurde die Radioaktivität von Na-22 2 min nach i.v. Injektion bei Ratten bestimmt (Forth, 1972). Das Verhältnis von Na-22-Aktivität zwischen Mukosagewebe und Blutplasma bleibt unverändert unter dem Einfluß von Oxyphenisatin. Intraluminal jedoch erhöht sich die Na-22-Aktivität auf das 2,5-fache unter dem Einfluß von Oxyphenisatin verglichen mit einer Kontrollgruppe (63).

Auf der Basis des Extrazellulärtraumes, der mit Chrom-51-EDTA gemessen wurde, muß geschlossen werden, daß unter diesen Bedingungen hauptsächlich der Extrazellulärtraum sein Na mit dem des Plasmas ausgetauscht hat. Offensichtlich vermindert Oxyphenisatin den Widerstand des Schleimhautepithels gegen den Na-Nettofluß vom Plasma ins Darmlumen. Dieser Na-Fluß tritt zum größten Teil nicht transzellulär, sondern durch den Extrazellulärtraum auf. Die einfachste Annahme, den Effekt der Laxantien zu erklären, wäre eine erhöhte Permeabilität der sog. tight junctions zwischen den Mucosazellen (44, 63). Zusätzlich hat man einen Effekt der Laxantien auf die Na-Permeabilität der Basalmembran oder eine Änderung der Mikrozirkulation in den Kapillaren in Betracht zu ziehen. Welche der erwähnten Möglichkeiten der bestimmende Faktor des Effekts der Laxantien ist, muß offengelassen werden (Forth, 1972) (63, 171, 188, 227).

Phenolphthalein hemmt die  $Na^+$ -abhängige Aufnahme von 3-methyl-D-glucose am Dünndarm des Hamsters (Adamic & Bihler, 1967).

Diphenolische Laxantien hemmen die sog. aktiven Transportprozesse, z.B. den Transport von D-Glucose, 3-O-methyl-glucose, Alpha-amino-Buttersäure und  $Na^+$  (Forth, 1972) (63).

Diphenolische Laxantien hemmen die Aminosäure-resorption am isolierten Ileum (Smyth, 1965), die Glucose-aufnahme am Erythrozythen (Forsslin et al, 1965) (86) und die Glucoseresorption am isolierten Dünndarm (Forth et al., 1963; Forth et al, 1964) (62).

Phenolphthalein und Bisacodyl verhindern die Resorption von D-Glucose am Dünndarm der Ratte (Hart & McColl, 1967) (86).

Oxyphenisatin blockiert das aktive Transportstadium der Glucoseabsorption und nicht nur den Eintritt der Glucose in die Mucosazelle (Hart & McColl, 1967).

Bisacodyl und Oxyphenisatin können somit die Absorption von Nährstoffen aus dem Darmlumen verhindern (Hart & McColl, 1967) (88). Nach diesen Autoren ergibt eine  $3 \times 10^{-6}$  molare Oxyphenisatinlösung im Lumen des Dünndarms der Ratte eine signifikante Hemmung der Glucose- und Flüssigkeitsresorption. Beim Menschen hemmt eine  $3 \times 10^{-5}$  molare Oxyphenisatinlösung die Glucoseabsorption aus dem Jejunum. Es wird somit erklärlich, daß Laxantien auch als sogenannte Schlankheitsmittel angeboten werden. Allerdings kommt dieser Mechanismus kaum zum Tragen, da das Laxans schnell resorbiert wird und damit die Hemmwirkung auf die Glucoseresorption nur in den oberen Dünndarmabschnitten einsetzt. Wegen der großen Funktionsreserve des Dünndarms ist eine negative Glucosebilanz unwahrscheinlich.

Nachdem Reynolds 1969 zwei Fälle mit Leberschaden nach chronischer Einnahme des oxyphenisatinhaltigen Laxativums Dialose Plus<sup>R</sup> beschrieb, häuften sich Hinweise auf dieselbe Erkrankung aus allen Teilen der Welt. Bis zum Dezember 1974 waren 134 solcher Fälle beschrieben (Henning et al, 1974). Die meisten dieser Patienten waren Frauen. Nach der chronischen Einnahme von oxyphenisatinhaltigen Laxantien über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zu mehreren Jahren hatten sich Krankheitsbilder entwickelt, die von einer aggressiven chronischen Hepatitis bis zur dekompensierten Leberzirrhose reichten. Diese Art von Leberschädigung ist bisher nur nach Einnahme von Oxyphenisatin, nicht jedoch nach Einnahme von Bisacodyl oder Phenolphthalein

beschrieben worden. Provokationsversuche durch einmalige Applikation von etwa 10 mg Oxyphenisatin ergaben schon nach 12 Stunden deutliche Anstiege der lebertypischen Enzymspiegel im Serum.

Bei der in 3.12.1. beschriebenen Versuchsperson Nr. 14 bestand jahrelanger Laxantienabusus in Form von Chol-Kugeletten die damals noch Oxyphenisatin enthielten. Drei Wochen vor der stationären Aufnahme hatte der Patient diese Laxantien abgesetzt. Durch einmalige Belastung mit 40 mg Oxyphenisatin kam es zum meßbaren Anstieg der GOT, GPT, und G1DH, während die AP und LAP unverändert blieben. Bereits fünf Tage nach der Applikation war eine Normalisierungstendenz der erhöhten Enzymwerte im Serum zu erkennen. Die zwei Monate nach dem Provokationstest vorgenommene Leberblindpunktion ergab chronisch persistierende Hepatitis. Der Patient wurde aufgefordert, Laxantien vom diphenolischen Typ nicht mehr einzunehmen.

Bei der in 3.13.4. beschriebenen 54jährigen Patientin bestand ebenfalls jahrelanger Oxyphenisatinabusus. Die Diagnosen lauteten: Zust. nach Cholezystektomie wegen Ikterus bei nicht nachgewiesenem Stein, chron. nichteitriges Cholangitis, frühes Stadium der prim.bil. Zirrhose, geringgradige post-akute proliferative Glomerulonephritis und Verdacht auf Lupus erythematodes bei hohem LE-Faktor-Titer. Die Patientin wurde ebenfalls mit 40 mg Oxyphenisatin belastet. Es kam zum meßbaren Anstieg der GOT, GPT, G1DH, AP und  $\gamma$ -GT. Auch bei dieser Patientin war bereits am 4. Tag nach Applikation eine Rückbildungstendenz der pathologisch veränderten Leberwerte erkennbar.

In dieser Arbeit werden zum ersten Mal in der Weltliteratur bei zwei Patienten die Serumspiegel des Oxyphenisatins über 24 Stunden, die Ausscheidung von Oxyphenisatin im Urin über 24 Stunden und länger, die ins pathologische steigende Leberwerte im Serum, sowie deren Normalisierung nach einigen Tagen dargestellt.

Keiner der beiden Patienten war HB<sub>s</sub>-AG-Träger. Da es in den seltensten Fällen und auch nur nach jahrelanger Einnahme von Oxyphenisatin zu Leberschäden kommt, ist nicht mit einer direkten hepatotoxischen Wirkung des Oxyphenisatins zu rechnen, sondern vielmehr eine Sensibilisierung des betroffenen Organismus mit Bildung spezifischer Antikörper gegen Oxyphenisatin anzunehmen. Die Ag-Ak-Reaktion kauft spekulativ an Strukturen von Leberzellen, eventuell an Strukturen von Cholangiozyten ab.

Mit den angegebenen Methoden zur quantitativen photometrischen Analyse von Oxyphenisatin, Bisacodyl und Phenolphthalein ist gleichzeitig eine qualitative Nachweisreaktion für die genannten Laxantien gegeben, wenn man den Nachweis nur bis zur Bildung des Farbstoffes führt. Die Betrachtung der Farbstofflösung in einer 5-cm-Küvette gegen das Licht gestattet in jedem Fall die Aussage, ob ein Laxativum anwesend ist oder nicht. Da bezüglich des apparativen Aufwandes keine großen Anforderungen gestellt werden, dürfte dieser qualitative Nachweis von Laxantien im Urin in jedem Kreiskrankenhauslabor durchführbar sein.

Die Prüfung auf ein Laxativum im Urin ist insbesondere für die Differentialdiagnose chronischer Diarrhoen unklarer Genese bedeutungsvoll, wenn psychiatrische Erkrankungen (Anorexia nervosa) (93, 176) oder z.B. ein Verner-Morrison-Syndrom ausgeschlossen werden müssen, das erhebliche operative Konsequenzen für den Betreffenden hätte. Im Labor für Klinische Biochemie der I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Mainz ist dieser qualitative Nachweis von diphenolischen Laxantien, die die Grundgerüste La 96, Oxyphenisatin und Phenolphthalein enthalten, inzwischen als Routineuntersuchung eingeführt worden. Es werden damit folgende Laxantien erfaßt: La 96, Bisacodyl, Dinatriumsalz des 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan-dischwefelsäure-Halbesters = Laxoberal<sup>R</sup> (23, 24, 25, 39, 106, 132, 146, 150, 151, 180, 193, 223, 231, 232, 233, 236), Oxyphenisatin, Oxyphenisatin-Diacetat, Oxyphenisatin-Triacetat (160),

Phenolphthalein sowie sämtliche Mischpräparate, die wenigstens einen dieser Bestandteile enthalten.

Die Wahrscheinlichkeit, einen nicht zugegebenen Laxantienabusus damit aufzudecken, ist relativ groß, weil die meisten Mischpräparate, auch Leber-Galle-Mittel, Abmagerungspräparate (40), Entfettungsmittel und Appetitzügler (45) mindestens eine der genannten diphenolischen Substanzen enthalten.

## 5. Zusammenfassung

Die diphenolischen Laxantien (Phenolphthalein, Oxyphenisatin und Bisacodyl) gelten bis heute als "Kontakt"-Laxantien, obwohl nachgewiesen wurde, daß zumindest Oxyphenisatin fakultativ lebertoxisch ist.

Es werden in dieser Arbeit die Resorption, der Metabolismus, die Ausscheidung sowie die Lebertoxizität dieser Laxantien untersucht und zwei Fälle mit oxyphenisatin-induzierter Leberschädigung analysiert.

### Material und Methode:

Bei 47 Normalpersonen wurden die Laxantien oral und duodenal appliziert. Der Nachweis der Resorption erfolgte durch die Bestimmung der entacetylierten Laxantien im Serum und im Urin nach enzymatischer Freisetzung aus ihrem  $\beta$ -Monoglucuronid, Oxydation zu einem Farbstoff und quantitative photometrische Analyse im Mikromaßstab. Die Serumspiegel wurden unmittelbar vor, sowie 1, 2, 3, 4, 5 und 24 Stunden nach Applikation gemessen. Die Bestimmung im Urin erfolgte jeweils im Sammelurin der ersten 24 Stunden nach Applikation. Die Bestimmung der Lebertoxizität erfolgte durch Messung der lebertypischen Enzymspiegel (SGPT, SGOT, G1DH, AP, LAP und  $\gamma$ -GT) vor, sowie 4 Stunden, 1, 2, 3, 4 und 5 Tage nach Applikation. Bei einer Patientin mit nachgewiesener oxyphenisatin-induzierter Lebererkrankung wurde ein Provokationsversuch mit Oxyphenisatin und Bisacodyl vorgenommen.

### Ergebnisse:

Alle Laxantien wurden resorbiert. Sie erschienen als  $\beta$ -Monoglucuronid im Serum, von wo sie über die Leber in die Galle und über die Nieren im Urin ausgeschieden werden. Die höchsten Serumspiegel wurden 1 bis 2 Stunden nach duodenaler Applikation erreicht. Selbst 24 Stunden nach Applikation waren die Laxantien noch im Serum meßbar. Nur La 96 war mit der angewandten Methode im Serum nicht nachweisbar. Der höchste gemessene Mittelwert nach duodenaler Applikation von 40 mg

Oxyphenisatin lag mit 58,8 yg / 100 ml Serum eine Stunde nach Applikation, beim Oxyphenisatin-Diacetat mit 5,1 yg / 100 ml Serum drei Stunden nach Applikation von 40 mg Oxyphenisatin-Diacetat und beim Phenolphthalein mit 207,6 yg / 100 ml Serum zwei Stunden nach duodenaler Applikation von 1000 mg Phenolphthalein. Freies, nicht- $\beta$ -glucuronisiertes Laxans war in keinem einzigen Fall im Serum nachweisbar. Die höchste im Sammelurin der ersten 24-Stundenperiode nach duodenaler Applikation gemessene Menge betrug beim La 96 bzw. La 96 a 15,6 % der verabreichten Dosis, beim Oxyphenisatin 5,3 % und beim Phenolphthalein 1,24 %. Im Urin war in keinem einzigen Fall freies La 96 oder freies Oxyphenisatin nachweisbar. Beim Phenolphthalein hingegen war im Sammelurin der ersten 24 Stunden aller Versuchspersonen sowohl freies als auch  $\beta$ -glucuronisiertes Phenolphthalein nachweisbar. Die Entstehung freien Phenolphthaleins im Urin durch enzymatische Einwirkung von Bakterien während der Sammelperiode oder während des Aufarbeitungsprozesses kann dabei nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Prüfung auf Lebertoxizität kam es unter Bisacodyl- und Phenolphthaleinbelastung in keinem einzigen Fall zu einem Anstieg der lebertypischen Enzymspiegel im Serum, nach Applikation von Oxyphenisatin hingegen wurden zwei Fälle mit ansteigenden Leberwerten beobachtet. Bei den letzten beiden Versuchspersonen bestand ein Zustand nach jahrelangen Oxyphenisatinabusus. Vor dem Oxyphenisatinbelastungstest war dieses abgesetzt worden. Die nach Oxyphenisatinbelastung aufgetretenen erhöhten Serumenzymspiegel normalisierten sich wieder im Laufe weniger Tage.

In der Arbeit wird eine Nachweismethode entwickelt, die sich als Routinemethode für den Nachweis diphenolischer Laxantien eignet. Es wird ferner gezeigt, daß diese Laxantien resorbiert, glucuroniert und im Urin und in der Galle ausgeschieden werden. Trotz der engen chemischen Verwandtschaft erwies sich im Expositionsversuch nur Oxyphenisatin und nicht Bisacodyl als lebertoxisch.

6. Tabellenanhang

|      | Zahl der Patienten | applizierte Substanz | applizierte Menge (mg) | Applikationsart | Zeitpunkt der Blutentnahme nach Applikation                                                                          | jeweils entnommenes Vol. Venenblut (ml) | Urin-sammel-periode (h) |
|------|--------------------|----------------------|------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| 1.)  | 6                  | Bisacodyl-Dragee     | 5                      | oral            | ---                                                                                                                  | ---                                     | 24                      |
| 2.)  | 6                  | Isacen-Dragee        | 10                     | oral            | ---                                                                                                                  | ---                                     | 24                      |
| 3.)  | 4                  | La 96                | 20-100                 | duodenal        | 1, 2, 3, 4, 5 u. 24 h                                                                                                | 12                                      | ---                     |
| 4.)  | 3                  | Bisacodyl            | 20-50                  | duodenal        | 5, 10, 15, 20 u.<br>30 min                                                                                           | 12                                      | ---                     |
| 5.)  | 3                  | Oxyphenisatin        | 40                     | duodenal        | 1, 2, 3, 4, 5 u. 24 h<br>5, 10, 15, 20 u.<br>30 min<br>20, 30, 40, 50 u.<br>60 min<br>1/2, 1, 1 1/2, 2 u.<br>2 1/2 h | 12                                      | ---                     |
| 6.)  | 14                 | Oxyphenisatin        | 40                     | duodenal        | 1, 2, 3, 4, 5 u. 24 h                                                                                                | 12                                      | ---                     |
| 7.)  | 7                  | Isacen               | 40-50, 6               | duodenal        | 1, 2, 3, 4, 5 u. 24 h                                                                                                | 12                                      | ---                     |
| 8.)  | 6                  | Phenolphthalein      | 1000                   | duodenal        | 1, 2, 3, 4, 5 u. 24 h                                                                                                | 12                                      | ---                     |
| 9.)  | 4                  | La 96                | 20-100                 | duodenal        | ---                                                                                                                  | ---                                     | 24                      |
| 10.) | 2                  | Bisacodyl            | 20-50                  | duodenal        | ---                                                                                                                  | ---                                     | 24                      |
| 11.) | 12                 | Oxyphenisatin        | 40                     | duodenal        | ---                                                                                                                  | ---                                     | 24                      |
| 12.) | 7                  | Phenolphthalein      | 300-1000               | duodenal        | ---                                                                                                                  | ---                                     | 24                      |

| Untersuchtes Enzym | Zahl der Versuchspersonen | applizierte Substanz | duodenal applizierte Menge (mg) |
|--------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------|
| SGOT               | 19                        | Oxyphenisatin        | 40                              |
|                    | 5                         | Isacen               | 40                              |
|                    | 2                         | Isacen               | 50,6                            |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 300                             |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 500                             |
|                    | 6                         | Phenolphthalein      | 1000                            |
| SGPT               | 19                        | Oxyphenisatin        | 40                              |
|                    | 5                         | Isacen               | 40                              |
|                    | 2                         | Isacen               | 50,6                            |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 300                             |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 500                             |
|                    | 6                         | Phenolphthalein      | 1000                            |
| G1DH               | 17                        | Oxyphenisatin        | 40                              |
|                    | 5                         | Isacen               | 40                              |
|                    | 2                         | Isacen               | 50,6                            |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 300                             |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 500                             |
|                    | 5                         | Phenolphthalein      | 1000                            |
| AP                 | 20                        | Oxyphenisatin        | 40                              |
|                    | 5                         | Isacen               | 40                              |
|                    | 2                         | Isacen               | 50,6                            |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 300                             |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 500                             |
|                    | 6                         | Phenolphthalein      | 1000                            |
| LAP                | 14                        | Oxyphenisatin        | 40                              |
|                    | 5                         | Isacen               | 40                              |
| y-GT               | 6                         | Oxyphenisatin        | 40                              |
|                    | 2                         | Isacen               | 50,6                            |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 300                             |
|                    | 1                         | Phenolphthalein      | 500                             |
|                    | 6                         | Phenolphthalein      | 1000                            |

Tabelle 2

Eichkurve zur quantitativen photometrischen  
Analyse von La 96 im Serum

Schichtdicke: 5 cm

| Konzentration<br>(yg / 5 ml Serum) | Extinktion |
|------------------------------------|------------|
| 0,0                                | 0,000      |
| 1,0                                | 0,098      |
| 2,0                                | 0,196      |
| 3,0                                | 0,290      |
| 4,0                                | 0,390      |
| 5,0                                | 0,490      |
| 6,0                                | 0,585      |
| 7,0                                | 0,685      |
| 8,0                                | 0,785      |
| 9,0                                | 0,885      |
| 10,0                               | 0,980      |

Tabelle 3

Eichkurve zur quantitativen photometrischen  
Analyse von La 96 im Urin

Schichtdicke: 1 cm

| Konzentration<br>(yg / 10 ml Urin) | Extinktion |
|------------------------------------|------------|
| 0,0                                | 0,000      |
| 5,0                                | 0,145      |
| 10,0                               | 0,300      |
| 15,0                               | 0,450      |
| 20,0                               | 0,605      |
| 25                                 | 0,745      |

Tabelle 4

Eichkurve zur quantitativen photometrischen  
Analyse von Oxyphenisatin im Serum

Schichtdicke: 5 cm

| Konzentration<br>(yg / 5ml Serum) | Extinktion |
|-----------------------------------|------------|
| 0,0                               | 0,000      |
| 0,5                               | 0,075      |
| 1,0                               | 0,150      |
| 1,5                               | 0,220      |
| 2,0                               | 0,290      |
| 2,5                               | 0,360      |
| 3,0                               | 0,440      |
| 3,5                               | 0,510      |
| 4,0                               | 0,580      |
| 4,5                               | 0,655      |
| 5,0                               | 0,725      |
| 5,5                               | 0,800      |
| 6,0                               | 0,875      |
| 6,5                               | 0,950      |

Tabelle 5

Eichkurve zur quantitativen photometrischen  
Analyse von Oxyphenisatin im Urin

Schichtdicke: 1 cm

| Konzentration<br>( yg / 10 ml Urin) | Extinktion |
|-------------------------------------|------------|
| 0,0                                 | 0,000      |
| 5,0                                 | 0,110      |
| 10,0                                | 0,215      |
| 15,0                                | 0,325      |
| 20,0                                | 0,430      |
| 25,0                                | 0,535      |
| 30,0                                | 0,644      |
| 35,0                                | 0,750      |
| 40,0                                | 0,860      |

Eichkurve zur quantitativen photometrischen  
Analyse von Phenolphthalein im Serum

Schichtdicke: 1 cm

| Konzentration<br>(yg / 5 ml Serum) | Extinktion |
|------------------------------------|------------|
| 0,0                                | 0,000      |
| 2,0                                | 0,048      |
| 4,0                                | 0,092      |
| 6,0                                | 0,138      |
| 8,0                                | 0,178      |
| 10,0                               | 0,227      |
| 12,0                               | 0,270      |
| 14,0                               | 0,315      |
| 16,0                               | 0,360      |
| 18,0                               | 0,405      |
| 20,0                               | 0,450      |
| 22,0                               | 0,495      |
| 24,0                               | 0,540      |

Tabelle 7

Eichkurve zur quantitativen photometrischen  
Analyse von Phenolphthalein im Urin

Schichtdicke: 1 cm

| Konzentration<br>(yg / 10 ml Urin) | Extinktion |
|------------------------------------|------------|
| 0,0                                | 0,000      |
| 5,0                                | 0,122      |
| 10,0                               | 0,244      |
| 15,0                               | 0,375      |
| 20,0                               | 0,504      |
| 25,0                               | 0,620      |

Tabelle 8

3.1. Konzentration und Ausscheidung von La 96 im Urin nach oraler Applikation von Bisacodyl-Dragees zu je 5 mg

| Versuchsperson                                               | 1                 | 2     | 3                 | 4     | 5     | 6     |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
| Volumen des 24-h-Sammelurins (ml)                            | 635               | 810   | 2000              | 1370  | 1100  | 1280  |
| Extinktion des Leerwertes mit $\beta$ -Glucuronidase         | 0,000             | 0,000 | 0,000             | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Extinktion des 24-h-Sammelurins ohne $\beta$ -Glucuronidase  | 0,000             | 0,000 | 0,000             | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Extinktion des 24-h-Sammelurins mit $\beta$ -Glucuronidase   | 0,430             | 0,285 | 0,076             | 0,050 | 0,160 | 0,012 |
| Schichtdicke (cm)                                            | 1                 | 1     | 1                 | 1     | 1     | 1     |
| Konzentration des La 96 im 24-h-Sammelurin (yg / 10 ml Urin) | 14,3              | 9,5   | 2,7               | 1,7   | 5,4   | 0,4   |
|                                                              | $\bar{x} = 5,6$   |       | SEM = $\pm 2,2$   |       |       |       |
| Gesamtausscheidung von La 96 im 24-h-Sammelurin (yg)         | 908,1             | 769,5 | 540,0             | 232,9 | 594,0 | 51,2  |
|                                                              | $\bar{x} = 516,0$ |       | SEM = $\pm 131,8$ |       |       |       |
| Gesamtausscheidung in % der verabreichten Dosis              | 23,7              | 20,1  | 14,1              | 6,1   | 15,5  | 1,3   |
|                                                              | $\bar{x} = 13,5$  |       | SEM = $\pm 3,4$   |       |       |       |

Tabelle 9

3.2. Konzentration von Oxyphenisatin im Urin nach oraler Applikation von Oxyphenisatin-Diacetat-Dragees zu je 10 mg

| Versuchsperson                                                        | 1                         | 2     | 3                         | 4     | 5     | 6     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|-------|-------|
| Volumen des 24-h-Sammelurins (ml)                                     | 570                       | 990   | 620                       | 1810  | 630   | 290   |
| Extinktion des Leerwertes mit $\beta$ -Glucuronidase                  | 0,000                     | 0,000 | 0,000                     | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Extinktion des 24-h-Sammelurins ohne $\beta$ -Glucuronidase           | 0,000                     | 0,000 | 0,000                     | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| Extinktion des 24-h-Sammelurins mit $\beta$ -Glucuronidase            | 0,145                     | 0,340 | 0,295                     | 0,255 | 0,135 | 0,495 |
| Schichtdicke ( cm )                                                   | 5                         | 5     | 5                         | 5     | 5     | 5     |
| Konzentration des Oxyphenisatin im 24-h-Sammelurin (yg / 10 ml Urin ) | 1,34<br>$\bar{x} = 2,6$   | 3,16  | 2,74<br>SEM = $\pm 0,5$   | 2,36  | 1,24  | 4,6   |
| Gesamtausscheidung von Oxyphenisatin im 24-h-Sammelurin (yg)          | 76,4<br>$\bar{x} = 199,6$ | 312,8 | 169,9<br>SEM = $\pm 57,7$ | 427,2 | 78,1  | 133,4 |
| Gesamtausscheidung in % der verabreichten Dosis                       | 1,0<br>$\bar{x} = 2,6$    | 4,0   | 2,2<br>SEM = $\pm 0,7$    | 5,4   | 1,0   | 1,7   |

Tabelle 10

5.3. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von La 96 im Serum  
nach duodenaler Applikation von La 96

| Person     | 1                               | 2                               | 3                               | 4                               |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| zogene     | 20                              | 50                              | 75                              | 100                             |
| htdicke    | 5                               | 5                               | 5                               | 5                               |
| )          | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) |
| ert mit    | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| 1 h mit    | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| 2 h ohne   | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| h mit      | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| 3 h mit    | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| 4 h mit    | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| 5 h mit    | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| 24 h mit   | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |
| curonidase | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       | 0,000 0,0                       |

Tabelle 11

3.4. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von La 96 im Serum  
nach duodenaler Applikation von Bisacodyl

| Versuchsperson                         | 1                               | 2                               | 3                               |
|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| applizierte Menge (mg)                 | 20                              | 20                              | 50                              |
| Schichtdicke d (cm)                    | 5                               | 5                               | 5                               |
|                                        | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) |
| Leerwert mit $\beta$ -Glucuronidase    | 0,000                           | 0,0 0,000                       | 0,0 0,000                       |
| nach 5 min mit $\beta$ -Glucuronidase  | 0,000                           | 0,0                             |                                 |
| nach 10 min mit $\beta$ -Glucuronidase | 0,000                           | 0,0                             |                                 |
| nach 15 min mit $\beta$ -Glucuronidase | 0,000                           | 0,0                             |                                 |
| nach 20 min mit $\beta$ -Glucuronidase | 0,000                           | 0,0                             |                                 |
| nach 30 min mit $\beta$ -Glucuronidase | 0,000                           | 0,0                             |                                 |
| nach 1 h mit $\beta$ -Glucuronidase    |                                 | 0,000                           | 0,0 0,000                       |
| nach 2 h ohne $\beta$ -Glucuronidase   |                                 | 0,000                           | 0,0 0,000                       |
| nach 2 h mit $\beta$ -Glucuronidase    |                                 | 0,000                           | 0,0 0,000                       |
| nach 3 h mit $\beta$ -Glucuronidase    |                                 | 0,000                           | 0,0 0,000                       |
| nach 4 h mit $\beta$ -Glucuronidase    |                                 | 0,000                           | 0,0 0,000                       |
| nach 5 h mit $\beta$ -Glucuronidase    |                                 | 0,000                           | 0,0 0,000                       |
| nach 24 h mit $\beta$ -Glucuronidase   |                                 | 0,000                           | 0,0 0,000                       |

3.5. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Oxyphenisatin  
im Serum nach duodenaler Applikation von je 40 mg Oxyphenisatin

| Versuchsperson         | 1                                     | 2                               | 3                               |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                        | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) |
|                        | nach $\beta$ -Glucuronidasebehandlung |                                 |                                 |
| Schichtdicke<br>d (cm) | 5                                     | 5                               | 5                               |
| Leerwert               | 0,000                                 | 0,0 0,000                       | 0,0 0,000 0,0                   |
| nach 5 min             | 0,010                                 | 0,1                             |                                 |
| nach 10 min            | 0,060                                 | 0,45                            |                                 |
| nach 15 min            | 0,090                                 | 0,7                             |                                 |
| nach 20 min            | 0,310                                 | 2,15                            |                                 |
| nach 30 min            | 0,300                                 | 2,1                             |                                 |
| nach 20 min            |                                       | 0,220                           | 1,5                             |
| nach 30 min            |                                       | 0,263                           | 1,8                             |
| nach 40 min            |                                       | 0,372                           | 2,6                             |
| nach 50 min            |                                       | 0,550                           | 3,8                             |
| nach 60 min            |                                       | 0,473                           | 3,3                             |
| nach 1 1/2 h           |                                       |                                 | 0,339 2,3                       |
| nach 1 h               |                                       |                                 | 0,604 4,2                       |
| nach 1 1/2 h           |                                       |                                 | 0,600 4,2                       |
| nach 2 h               |                                       |                                 | 0,590 4,1                       |
| nach 2 1/2 h           |                                       |                                 | 0,520 3,6                       |

Tabelle 13

3.6. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Oxyphenisatin  
im Serum nach duodenaler Applikation von 40 mg Oxyphenisatin

| Versuchsperson | Leerwert<br>mit<br>β-Glucuronidase |                            | nach 1 h<br>mit<br>β-Glucuronidase |                            | nach 2 h<br>ohne<br>β-Glucuronidase |                            |
|----------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
|                | Ext.                               | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext.                               | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext.                                | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) |
| 1              | 0,000                              | 0,0                        | 0,163                              | 1,1                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 2              | 0,000                              | 0,0                        | 0,610                              | 4,2                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 3              | 0,000                              | 0,0                        | 0,411                              | 2,8                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 4              | 0,000                              | 0,0                        | 0,435                              | 3,0                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 5              | 0,000                              | 0,0                        | 0,352                              | 2,4                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 6              | 0,000                              | 0,0                        | 0,300                              | 2,1                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 7              | 0,000                              | 0,0                        | 0,350                              | 2,4                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 8              | 0,000                              | 0,0                        | 0,405                              | 2,8                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 9              | 0,000                              | 0,0                        | 0,510                              | 3,5                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 10             | 0,000                              | 0,0                        | 0,560                              | 3,8                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 11             | 0,000                              | 0,0                        | 0,464                              | 3,2                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 12             | 0,000                              | 0,0                        | 0,495                              | 3,4                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 13             | 0,000                              | 0,0                        | 0,272                              | 1,9                        | 0,000                               | 0,0                        |
| 14             | 0,000                              | 0,0                        | 0,670                              | 4,6                        | 0,000                               | 0,0                        |

$$\bar{x} = 2,94$$

$$SEM = \pm 0,25$$

Tabelle 14

| nach 2 h<br>mit<br>β-Glucuronidase |                            | nach 3 h<br>mit<br>β-Glucuronidase |                            | nach 4 h<br>mit<br>β-Glucuronidase |                            | nach 5 h<br>ohne<br>β-Glucuronidas |                            |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Ext.                               | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext.                               | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext.                               | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext.                               | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) |
| 0,175                              | 1,2                        | 0,265                              | 1,8                        | 0,345                              | 2,4                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,745                              | 5,1                        | 0,445                              | 3,1                        | 0,310                              | 2,2                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,300                              | 2,1                        | 0,310                              | 2,1                        | 0,250                              | 1,7                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,295                              | 2,1                        | 0,300                              | 2,1                        | 0,240                              | 1,6                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,486                              | 3,4                        | 0,335                              | 2,3                        | 0,282                              | 1,9                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,270                              | 1,8                        | 0,165                              | 1,1                        | 0,136                              | 0,9                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,268                              | 1,9                        | 0,224                              | 1,6                        | 0,205                              | 1,4                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,400                              | 2,8                        | 0,384                              | 2,7                        | 0,380                              | 2,6                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,420                              | 2,9                        | 0,332                              | 2,3                        | 0,210                              | 1,5                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,610                              | 4,2                        | 0,450                              | 3,1                        | 0,305                              | 2,1                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,378                              | 2,6                        | 0,330                              | 2,3                        | 0,212                              | 1,5                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,410                              | 2,8                        | 0,345                              | 2,3                        | 0,230                              | 1,6                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,225                              | 1,6                        | 0,295                              | 2,0                        | 0,335                              | 2,3                        | 0,000                              | 0,0                        |
| 0,655                              | 4,6                        | 0,710                              | 4,9                        | 0,630                              | 4,4                        | 0,000                              | 0,0                        |
| $\bar{x} = 2,79$                   |                            | $\bar{x} = 2,41$                   |                            | $\bar{x} = 2,01$                   |                            |                                    |                            |
| SEM = $\pm$ 0,31                   |                            | SEM = $\pm$ 0,24                   |                            | SEM = $\pm$ 0,22                   |                            |                                    |                            |

|                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| nach 5 h               | nach 24 h              |
| mit                    | mit                    |
| $\beta$ -Glucuronidase | $\beta$ -Glucuronidase |

|      |                            |      |                            |
|------|----------------------------|------|----------------------------|
| Ext. | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) |
|------|----------------------------|------|----------------------------|

|       |     |       |      |
|-------|-----|-------|------|
| 0,225 | 1,6 | 0,231 | 1,6  |
| 0,260 | 1,8 | 0,000 | 0,0  |
| 0,200 | 1,4 | 0,050 | 0,35 |
| 0,210 | 1,4 | 0,100 | 0,7  |
| 0,173 | 1,2 | 0,060 | 0,4  |
| 0,086 | 0,6 | 0,045 | 0,3  |
| 0,130 | 0,9 | 0,034 | 0,2  |
| 0,200 | 1,4 | 0,205 | 1,4  |
| 0,146 | 1,0 | 0,008 | 0,1  |
| 0,250 | 1,8 | 0,004 | 0,0  |
| 0,190 | 1,3 | 0,008 | 0,1  |
| 0,200 | 1,4 | 0,067 | 0,4  |
| 0,325 | 2,2 | 0,100 | 0,6  |
| 0,560 | 3,9 | 0,115 | 0,8  |

$\bar{x} = 1,56$   
SEM =  $\pm 0,21$

$\bar{x} = 0,50$   
SEM =  $\pm 0,13$

### 3.7. Zeitlicher Verlauf der Konzentrationen von Oxyphenisatin im Serum nach duodenaler Applikation von Oxyphenisatin-Diacetat

| Versuchsperson | applizierte Menge<br>(mg) | Leerwert mit<br>β-Glucuronidase | nach 1 h mit<br>β-Glucuronidase | nach 2 h ohne<br>β-Glucuronidase | nach 2 h mit<br>β-Glucuronidase | nach 3 h mit<br>β-Glucuronidase | nach 4 h mit<br>β-Glucuronidase | nach 5 h mit<br>β-Glucuronidase | nach 24 h mit<br>β-Glucuronidase |
|----------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                |                           | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)  | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum) | Ext. Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)  |
| 1              | 40                        | 0,000 0,0                       | 0,044 0,3                       | 0,000 0,0                        | 0,030 0,2                       | 0,105 0,8                       | 0,086 0,6                       | 0,098 0,7                       | 0,000 0,0                        |
| 2              | 40                        | 0,000 0,0                       | 0,020 0,15                      | 0,000 0,0                        | 0,054 0,35                      | 0,024 0,15                      | 0,016 0,1                       | 0,040 0,25                      | 0,002 0,0                        |
| 3              | 40                        | 0,000 0,0                       | 0,026 0,15                      | 0,000 0,0                        | 0,026 0,2                       | 0,022 0,15                      | 0,034 0,2                       | 0,056 0,35                      | 0,001 0,0                        |
| 4              | 40                        | 0,000 0,0                       | 0,012 0,05                      | 0,000 0,0                        | 0,028 0,2                       | 0,036 0,25                      | 0,042 0,25                      | 0,028 0,2                       | 0,000 0,0                        |
| 5              | 40                        | 0,000 0,0                       | 0,015 0,05                      | 0,000 0,0                        | 0,030 0,2                       | 0,028 0,2                       | 0,020 0,15                      | 0,015 0,1                       | 0,000 0,0                        |
| 6              | 50,6                      | 0,000 0,0                       | 0,020 0,1                       | 0,000 0,0                        | 0,018 0,1                       | 0,016 0,1                       | 0,017 0,1                       | 0,020 0,1                       | 0,012 0,05                       |
| 7              | 50,6                      | 0,000 0,0                       | 0,014 0,1                       | 0,000 0,0                        | 0,034 0,2                       | 0,020 0,15                      | 0,014 0,1                       | 0,016 0,1                       | 0,000 0,0                        |
|                |                           | $\bar{x} = 0,1286$              | $\bar{x} = 0,2071$              | $\bar{x} = 0,2571$               | $\bar{x} = 0,2143$              | $\bar{x} = 0,2571$              | $\bar{x} = 0,2571$              | $\bar{x} = 0,2571$              | $\bar{x} = 0,0071$               |
|                |                           | $SEM = 0,0325$                  | $SEM = 0,0277$                  | $SEM = 0,0922$                   | $SEM = 0,0679$                  | $SEM = 0,0820$                  | $SEM = 0,0820$                  | $SEM = 0,0820$                  | $SEM = 0,0071$                   |

Tabelle 15

3.8. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von Phenolphthalein im Serum nach duodenaler Applikation von je 1000 mg Phenolphthalein

Schichtdicke: 2 cm !

| Versuchsperson | Ext.      | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.      | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)        | Ext.      | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.       | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.       | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.       | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.       | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.       | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.       | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       | Ext.       | Konz.<br>(yg/5ml<br>Serum)       |
|----------------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|
| 1              | 0,000 0,0 | 0,238 5,3                        | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                         | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                        | 0,440 9,6  | 0,492 11,0                       | 0,552 12,3 | 0,552 12,3                       | 0,552 12,3 | 0,552 12,3                       | 0,552 12,3 | 0,552 12,3                       | 0,552 12,3 | 0,552 12,3                       | 0,552 12,3 | 0,552 12,3                       | 0,552 12,3 | 0,552 12,3                       |
| 2              | 0,000 0,0 | 0,310 6,9                        | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                         | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                        | 0,490 10,9 | 0,325 7,2                        | 0,260 5,8  | 0,225 5,0                        | 0,225 5,0  | 0,225 5,0                        | 0,225 5,0  | 0,225 5,0                        | 0,225 5,0  | 0,225 5,0                        | 0,225 5,0  | 0,225 5,0                        | 0,225 5,0  | 0,225 5,0                        |
| 3              | 0,000 0,0 | 0,535 11,9                       | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                         | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                        | 0,465 10,1 | 0,408 9,1                        | 0,427 9,5  | 0,337 7,5                        | 0,337 7,5  | 0,337 7,5                        | 0,337 7,5  | 0,337 7,5                        | 0,337 7,5  | 0,337 7,5                        | 0,337 7,5  | 0,337 7,5                        | 0,337 7,5  | 0,337 7,5                        |
| 4              | 0,000 0,0 | 0,490 10,9                       | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                         | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                        | 0,460 10,3 | 0,420 9,4                        | 0,398 8,9  | 0,410 9,1                        | 0,410 9,1  | 0,410 9,1                        | 0,410 9,1  | 0,410 9,1                        | 0,410 9,1  | 0,410 9,1                        | 0,410 9,1  | 0,410 9,1                        | 0,410 9,1  | 0,410 9,1                        |
| 5              | 0,000 0,0 | 0,510 11,3                       | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                         | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                        | 0,482 10,7 | 0,465 10,3                       | 0,420 9,3  | 0,350 7,8                        | 0,350 7,8  | 0,350 7,8                        | 0,350 7,8  | 0,350 7,8                        | 0,350 7,8  | 0,350 7,8                        | 0,350 7,8  | 0,350 7,8                        | 0,350 7,8  | 0,350 7,8                        |
| 6              | 0,000 0,0 | 0,300 6,7                        | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                         | 0,000 0,0 | 0,000 0,0                        | 0,480 10,7 | 0,330 7,3                        | 0,200 4,5  | 0,265 5,9                        | 0,265 5,9  | 0,265 5,9                        | 0,265 5,9  | 0,265 5,9                        | 0,265 5,9  | 0,265 5,9                        | 0,265 5,9  | 0,265 5,9                        | 0,265 5,9  | 0,265 5,9                        |
|                |           | $\bar{x} = 8,83$<br>$SEM = 1,16$ |           | $\bar{x} = 10,38$<br>$SEM = 0,20$ |           | $\bar{x} = 9,05$<br>$SEM = 0,63$ |            | $\bar{x} = 8,38$<br>$SEM = 1,15$ |            | $\bar{x} = 7,93$<br>$SEM = 1,06$ |            | $\bar{x} = 3,13$<br>$SEM = 0,16$ |            | $\bar{x} = 3,13$<br>$SEM = 0,16$ |            | $\bar{x} = 3,13$<br>$SEM = 0,16$ |            | $\bar{x} = 3,13$<br>$SEM = 0,16$ |            | $\bar{x} = 3,13$<br>$SEM = 0,16$ |

Tabelle 16

3.9. Konzentration und Ausscheidung von La 96 im Urin  
bei duodenaler Applikation von La 96 bzw.  
Bisacodyl

| Erkrankungsperson                                        | 1     | 2     | 3     | 4     | 5         | 6         |
|----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| plizierte<br>bstanz                                      | La 96 | La 96 | La 96 | La 96 | Bisacodyl | Bisacodyl |
| plizierte<br>nge (mg )                                   | 20    | 50    | 75    | 100   | 20        | 50        |
| stinktion des<br>erwertes mit<br>Glucuronidase           | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000     | 0,000     |
| stinktion des<br>-h-Sammelurins<br>ne<br>Glucuronidase   | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000     | 0,000     |
| stinktion des<br>-h-Sammelurins<br>t<br>Glucuronidase    | 0,760 | 0,360 | 0,300 | 0,330 | 0,074     | 0,530     |
| ichtdicke<br>cm )                                        | 0,5   | 0,5   | 0,5   | 0,5   | 1,0       | 0,5       |
| lumen des<br>-h-Sammelurins<br>l )                       | 610   | 630   | 600   | 730   | 1500      | 460       |
| onzentration<br>s La 96<br>g / 10 ml Urin )              | 51    | 24    | 20    | 22    | 2,5       | 35,4      |
| 24-h-Sammelurin<br>geschiedene<br>samtmenge La 96<br>g ) | 3111  | 1512  | 1200  | 1606  | 375       | 1628      |

Tabelle 17

3.10. Konzentration und Ausscheidung von Oxyphenisatin im  
Urin bei duodenaler Applikation von Oxyphenisatin

| Versuchsperson                                                  | 1                  | 2                  | 3                  | 4                  | 5                  |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| applizierte Substanz                                            | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin |
| applizierte Menge (mg)                                          | 40                 | 40                 | 40                 | 40                 | 40                 |
| Extinktion des<br>Leerwertes<br>mit<br>β-Glucuronidase          | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              |
| Extinktion des<br>24-h-Sammel-<br>urins ohne<br>β-Glucuronidase | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              |
| Extinktion des<br>24-h-Sammel-<br>urins mit<br>β-Glucuronidase  | 0,480              | 0,285              | 0,320              | 0,074              | 0,295              |
| Schichtdicke<br>(cm)                                            | 0,5                | 0,5                | 0,5                | 0,5                | 0,5                |
| Volumen des<br>24-h-Sammel-<br>urins (ml)                       | 238                | 610                | 470                | 1440               | 79                 |
| Konzentration<br>(yg/10 ml Urin)                                | 45                 | 26,6               | 29,8               | 6,8                | 27,4               |
| im 24-h-Sammel-<br>urin ausgeschie-<br>dene Gesamtmenge<br>(yg) | 1071               | 1622,6             | 1400,6             | 979,2              | 216,5              |

Tabelle 18

|             | 7                  | 8                  | 9                  | 10                 | 11                 | 12                                                                                                  |
|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| phen-<br>in | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin | Oxyphen-<br>isatin                                                                                  |
|             | 40                 | 40                 | 40                 | 40                 | 40                 | 40                                                                                                  |
| 0           | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000                                                                                               |
| 0           | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000              | 0,000                                                                                               |
| 5           | 0,145              | 0,830              | 0,170              | 0,130              | 0,092              | 0,565                                                                                               |
|             | 0,5                | 0,5                | 0,5                | 0,5                | 0,5                | 0,5                                                                                                 |
|             | 460                | 275                | 460                | 97                 | 585                | 400                                                                                                 |
|             | 13,4               | 77,4               | 15,8               | 68,2               | 8,4                | 52,6                                                                                                |
| 6           | 616,4              | 2128,5             | 726,8              | 661,5              | 491,4              | 2104                                                                                                |
|             |                    |                    |                    |                    |                    | $\bar{x} = 32,85$<br>$\bar{SEM} =$<br>$= 6,68$<br>$\bar{x} = 1081,3$<br>$\bar{SEM} =$<br>$= 177,89$ |

3.11. Konzentration und Ausscheidung von Phenolphthalein im  
Urin bei duodenaler Applikation von Phenolphthalein

| Versuchsperson                                                                               | 1     | 2      | 3     | 4      | 5      | 6      | 7     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|
| applizierte Menge (mg)                                                                       | 300   | 500    | 1000  | 1000   | 1000   | 1000   | 1000  |
| Extinktion des<br>Leerwertes mit<br>β-Glucuronidase                                          | 0,000 | 0,000  | 0,000 | 0,000  | 0,000  | 0,000  | 0,000 |
| Ext. des 24-h-<br>Sammelurins ohne<br>β-Glucuronidase                                        | 0,040 | 0,174  | 0,153 | 0,042  | 0,172  | 0,066  | 0,153 |
| dazugehöriger<br>Verdünnungsfaktor                                                           | 1     | 1      | 1     | 1      | 1      | 1      | 1     |
| dazugehörige<br>Schichtdicke (cm)                                                            | 1     | 1      | 1     | 1      | 1      | 1      | 1     |
| Konz. ohne vorherige<br>β-Glucuronidspaltung<br>(yg / 10 ml Urin)                            | 1,6   | 7      | 6,1   | 1,7    | 6,9    | 2,7    | 6,0   |
| Volumen des<br>24-h-Sammelurins (ml)                                                         | 380   | 680    | 800   | 940    | 520    | 1790   | 580   |
| Ext. des 24-h-Sammel-<br>urins mit<br>β-Glucuronidase                                        | 0,386 | 0,460  | 0,388 | 0,462  | 0,565  | 0,217  | 0,462 |
| dazugehöriger<br>Verdünnungsfaktor                                                           | 2     | 2      | 10    | 2      | 6      | 1      | 5     |
| dazugehörige<br>Schichtdicke (cm)                                                            | 1     | 1      | 1     | 1      | 1      | 1      | 1     |
| Konz. nach vor-<br>heriger<br>β-Glucuronidspal-<br>tung<br>(yg / 10 ml Urin)                 | 31    | 36,6   | 155   | 37     | 135,6  | 8,7    | 88    |
| im 24-h-Sammelurin<br>ausgeschiedene<br>Gesamtmenge (mg)                                     | 1178  | 2488,8 | 12400 | 3478,0 | 7051,2 | 1557,3 | 5100  |
| im 24-h-Sammelurin<br>ausgeschiedene Menge<br>nicht-β-glucuroniertes<br>Phenolphthalein (mg) | 60,8  | 476    | 488   | 159,8  | 358,8  | 483,3  | 348   |

Tabelle 19

3.12.1. Zeitlicher Verlauf der lebertypischen Enzymaktivitäten im Serum vor und nach Laxantienapplikation

3.12.1.1. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Serum-glutamatoxalacetattransaminase (SGOT) vor und nach der Applikation von Oxyphenisatin bzw. Oxyphenisatin-Diacetat

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge mg | Aktivität vor Applikation | der SGOT 4 h nach Applikation |
|----------------|----------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1              | Oxyphenisatin        | 40                   | 22                        | 17                            |
| 2              | "                    | 40                   | 10                        | 12                            |
| 3              | "                    | 40                   | 88                        | 90                            |
| 4              | "                    | 40                   | 12                        | 14                            |
| 5              | "                    | 40                   | 12                        | 13                            |
| 7              | "                    | 40                   | 14                        | 16                            |
| 8              | "                    | 40                   | 13                        | 15                            |
| 9              | "                    | 40                   | 9                         |                               |
| 10             | "                    | 40                   | 29                        | 28                            |
| 11             | "                    | 40                   | 10                        | 10                            |
| 12             | "                    | 40                   | 12                        | 12                            |
| 13             | "                    | 40                   | 9                         | 11                            |
| 14             | "                    | 40                   | 16                        | 30                            |
| 15             | "                    | 40                   | 22                        |                               |
| 16             | "                    | 40                   | 8                         | 7                             |
| 17             | "                    | 40                   | 16                        |                               |
| 18             | "                    | 40                   | 6                         | 8                             |
| 19             | "                    | 40                   | 18                        | 17                            |
| 20             | "                    | 40                   | 18                        | 18                            |
| 21             | Isacen               | 40                   | 5                         | 4                             |
| 22             | "                    | 40                   | 11                        | 14                            |
| 23             | "                    | 40                   | 18                        | 17                            |
| 24             | "                    | 40                   | 18                        | 12                            |
| 25             | "                    | 40                   | 11                        | 9                             |
| 26             | "                    | 50,6                 | 11                        | 14                            |
| 27             | "                    | 50,6                 | 12                        | 12                            |
| $\bar{x}$      |                      |                      | 16,5                      | 17,4                          |
| SEM            |                      |                      | $\pm$ 3,1                 | $\pm$ 3,5                     |

| 1 d nach<br>Applikation | 2 d nach<br>Applikation | 3 d nach<br>Applikation | 4 d nach<br>Applikation | 5 d nach<br>Applikation |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|

|    |         |    |         |    |
|----|---------|----|---------|----|
| 15 | 14      | 12 | 12      | 13 |
| 11 |         |    |         |    |
| 69 | 87      | 93 | 82      |    |
| 13 |         |    |         |    |
| 10 | 11      | 11 | 11      | 8  |
| 13 | 10      | 13 | 12      | 13 |
| 8  | 5       | 7  | 4       | 7  |
| 14 | 15      | 10 | 6       | 16 |
| 21 | 33      | 30 | 24      | 25 |
| 12 | 7       | 9  |         |    |
| 11 | 11      | 11 | zu lip. | 10 |
| 10 | 6       | 6  |         |    |
| 28 | 61      | 40 | 90      | 22 |
| 15 | 15      | 10 | zu lip. |    |
| 6  | zu lip. |    |         |    |
| 10 | 12      | 11 | 6       | 9  |
| 6  | 11      | 9  |         |    |
| 14 | 11      | 13 | 19      | 17 |
| 24 | 29      | 29 | 26      |    |
| 8  | 7       | 5  | 5       | 9  |
| 16 | 17      | 9  | 10      | 12 |

|      |       |       |       |       |
|------|-------|-------|-------|-------|
| 11   | 51    | 14    |       |       |
| 11   | 12    | 11    | 11    | 11    |
| 11   | 11    | 12    | 11    | 12    |
| 15,3 | 20,8  | 17,4  | 21,9  | 13,1  |
| 2,6  | + 4,6 | + 4,2 | + 6,9 | + 1,4 |

3.12.1.2. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Serum-glutamats-pyruvat-transaminase (SGPT) vor und nach Applikation von Oxyphenisatin bzw. Oxyphenisatin-Diacetat

| Versuchs-<br>person | applizierte<br>Substanz | applizierte<br>Menge<br>(mg) | Aktivität<br>vor<br>Applikation | der SGPT<br>4 h nach<br>Applikation |
|---------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1                   | Oxyphenisatin           | 40                           | 24                              | 24                                  |
| 2                   | "                       | 40                           | 15                              | 14                                  |
| 3                   | "                       | 40                           | 108                             | 108                                 |
| 4                   | "                       | 40                           | 9                               | 11                                  |
| 5                   | "                       | 40                           | 23                              | 25                                  |
| 7                   | "                       | 40                           | 11                              | 14                                  |
| 8                   | "                       | 40                           | 14                              | 12                                  |
| 9                   | "                       | 40                           | 10                              |                                     |
| 10                  | "                       | 40                           | 60                              | 65                                  |
| 11                  | "                       | 40                           | 15                              | 18                                  |
| 12                  | "                       | 40                           | 11                              | 16                                  |
| 13                  | "                       | 40                           | 13                              | 13                                  |
| 14                  | "                       | 40                           | 27                              | 26                                  |
| 15                  | "                       | 40                           | 26                              |                                     |
| 16                  | "                       | 40                           | 11                              | 11                                  |
| 17                  | "                       | 40                           | 17                              |                                     |
| 18                  | "                       | 40                           | 8                               | 14                                  |
| 19                  | "                       | 40                           | 35                              | 28                                  |
| 20                  | "                       | 40                           | 17                              | 14                                  |
| 21                  | Isacen                  | 40                           | 7                               | 5                                   |
| 22                  | "                       | 40                           | 20                              | 16                                  |
| 23                  | "                       | 40                           | 10                              | 9                                   |
| 24                  | "                       | 40                           | 18                              | 17                                  |
| 25                  | "                       | 40                           | 13                              | 13                                  |
| 26                  | "                       | 50,6                         | 15                              | 12                                  |
| 27                  | "                       | 50,6                         | 10                              | 15                                  |
| $\bar{x}$           |                         |                              | 21,0                            | 21,7                                |
| SEM                 |                         |                              | $\pm$ 4,1                       | $\pm$ 4,6                           |

Tabelle 21

| 1 d nach<br>Applikation | 2 d nach<br>Applikation | 3 d nach<br>Applikation | 4 d nach<br>Applikation | 5 d nach<br>Applikation |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 26                      | 21                      | 18                      | 16                      | 17                      |
| 11                      |                         |                         |                         |                         |
| 103                     | 99                      | 121                     | 88                      |                         |
| 10                      |                         |                         |                         |                         |
| 20                      | 16                      | 14                      | 14                      | 13                      |
| 12                      | 6                       | 6                       | 7                       | 8                       |
| 7                       | 5                       | 6                       | 6                       | 7                       |
| 14                      | 14                      | 10                      | 10                      | 17                      |
| 40                      | 54                      | 52                      | 45                      | 54                      |
| 16                      | 10                      | 10                      |                         |                         |
| 8                       | 9                       | zu lip.                 | zu lip.                 | 7                       |
| 12                      | 12                      | 13                      |                         |                         |
| 33                      | 77                      | 62                      | 57                      | 54                      |
| 19                      | 21                      | 13                      | zu lip.                 |                         |
| 9                       | zu lip.                 |                         |                         |                         |
| 14                      | 17                      | 15                      | 9                       | 15                      |
| 7                       | 10                      | 12                      |                         |                         |
| 23                      | 16                      | 21                      | 31                      | 7                       |
| 19                      | 27                      | 33                      | 30                      |                         |
| 7                       | 5                       | 5                       | 4                       | 6                       |
| 25                      | 23                      | 13                      | 13                      | 14                      |
| 12                      | 41                      | 22                      |                         |                         |
| 11                      | 15                      | 9                       | 10                      | 17                      |
| 14                      | 13                      | 12                      | 12                      | 15                      |
| 19,7                    | 24,3                    | 23,4                    | 23,5                    | 17,9                    |
| ± 4,0                   | ± 5,3                   | ± 6,1                   | ± 6,1                   | ± 4,2                   |

3.12.1.3. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Glutamat-dehydrogenase (G1DH) im Serum vor und nach Applikation von Oxyphenisatin bzw. Oxyphenisatin-Diacetat

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge (mg) | Aktivität der G1DH |                      |
|----------------|----------------------|------------------------|--------------------|----------------------|
|                |                      |                        | vor Applikation    | 4 h nach Applikation |
| 1              | Oxyphenisatin        | 40                     | 4,3                | 2,9                  |
| 2              | "                    | 40                     | 1,2                | 1,0                  |
| 4              | "                    | 40                     | 0,5                | 0,5                  |
| 5              | "                    | 40                     | 5,1                | 4,4                  |
| 7              | "                    | 40                     | 0,0                | 0,0                  |
| 8              | "                    | 40                     | 2,1                | 2,5                  |
| 9              | "                    | 40                     | 0,65               |                      |
| 10             | "                    | 40                     | 11,3               | 10,8                 |
| 11             | "                    | 40                     | 1,6                | 1,3                  |
| 12             | "                    | 40                     | 3,3                | 5,2                  |
| 13             | "                    | 40                     | 0,0                | 0,0                  |
| 14             | "                    | 40                     | 2,9                | 2,3                  |
| 16             | "                    | 40                     | 0,0                | 0,0                  |
| 17             | "                    | 40                     | 0,65               |                      |
| 18             | "                    | 40                     | 0,5                | 0,5                  |
| 19             | "                    | 40                     | 1,8                | 0,5                  |
| 20             | "                    | 40                     | 3,6                | 2,4                  |
| 21             | Isacen               | 40                     | 0,0                | 0,0                  |
| 22             | "                    | 40                     | 1,2                | 3,1                  |
| 23             | "                    | 40                     | 0,0                | 1,6                  |
| 24             | "                    | 40                     | 0,0                | 0,0                  |
| 25             | "                    | 40                     | 1,3                | 0,0                  |
| 26             | "                    | 50,6                   | 0,5                | 2,1                  |
| 27             | "                    | 50,6                   | 1,1                | 1,3                  |
| $\bar{x}$      |                      |                        | 1,8                | 1,9                  |
| $\pm$ SEM      |                      |                        | $\pm$ 0,5          | $\pm$ 0,5            |

Tabelle 22

| 1 d nach<br>Applikation | 2 d nach<br>Applikation | 3 d nach<br>Applikation | 4 d nach<br>Applikation | 5 d nach<br>Applikation |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 4,1                     | 3,3                     |                         | 1,1                     | 1,6                     |
| 0,5                     |                         |                         |                         |                         |
| 0,5                     |                         |                         |                         |                         |
| 0,8                     | 1,4                     | 3,0                     | 0,6                     | 3,2                     |
| 0,0                     | 0,0                     | 0,0                     | 0,0                     | 0,0                     |
| 1,1                     | 1,1                     | 0,9                     | 0,5                     | 1,2                     |
| 1,28                    | 1,28                    | 0,65                    | 0,65                    | 1,28                    |
| 3,2                     | 4,9                     | 8,2                     | 4,7                     |                         |
| 1,2                     | 0,6                     | 0,6                     |                         |                         |
| 1,4                     | 2,1                     | zu lip.                 | zu lip.                 | 2,1                     |
| 0,0                     | 0,0                     |                         |                         |                         |
| 2,8                     | 14,8                    | 4,2                     | 2,3                     | 0,5                     |
| 0,0                     | zu lip.                 |                         |                         |                         |
| 0,65                    | 0,0                     | 0,65                    | 0,65                    | 0,0                     |
| 0,5                     | 0,5                     | zu lip.                 |                         |                         |
| 0,5                     | zu lip.                 | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                     |
| 5,6                     | 18,6                    | 15,4                    | 7,3                     |                         |
| 0,0                     | 0,8                     | 0,0                     | 0,0                     | 1,6                     |
| 7,4                     | 3,2                     | 0,6                     | 0,0                     | 1,1                     |
| 1,9                     | 5,1                     | 4,2                     |                         |                         |
| 0,9                     | 0,5                     | 0,7                     | 0,5                     | 0,5                     |
| 1,3                     | 0,9                     | 2,8                     | 0,5                     | 1,3                     |
| $\bar{x}$ 1,6           | 3,3                     | 2,8                     | 1,4                     | 1,1                     |
| $\pm$ SEM $\pm$ 0,4     | $\pm$ 1,2               | $\pm$ 1,1               | $\pm$ 0,6               | $\pm$ 0,3               |

3.12.1.4. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum vor und nach Applikation von Oxyphenisatin bzw. Oxyphenisatin-Diacetat

| Versuchs-<br>person | applizierte<br>Substanz | applizierte<br>Menge<br>(mg) | Aktivität der AP im Serum<br>vor<br>Applikation | 4 h nach<br>Applikation |
|---------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|
| 1                   | Oxyphenisatin           | 40                           | 120                                             | 122                     |
| 2                   | "                       | 40                           | 126                                             | 191                     |
| 3                   | "                       | 40                           | 99                                              | 108                     |
| 4                   | "                       | 40                           | 185                                             | 211                     |
| 5                   | "                       | 40                           | 432                                             | 456                     |
| 6                   | "                       | 40                           | 95                                              | 82                      |
| 7                   | "                       | 40                           | 328                                             | 274                     |
| 8                   | "                       | 40                           | 111                                             | 97                      |
| 9                   | "                       | 40                           | 91                                              |                         |
| 10                  | "                       | 40                           | 122                                             | 117                     |
| 11                  | "                       | 40                           | 282                                             | 245                     |
| 12                  | "                       | 40                           | 264                                             | 351                     |
| 13                  | "                       | 40                           | 66                                              | 88                      |
| 14                  | "                       | 40                           | 178                                             | 123                     |
| 15                  | "                       | 40                           | 68                                              |                         |
| 16                  | "                       | 40                           | 240                                             | 255                     |
| 17                  | "                       | 40                           | 148                                             |                         |
| 18                  | "                       | 40                           | 134                                             | 72                      |
| 19                  | "                       | 40                           | 183                                             | 129                     |
| 20                  | "                       | 40                           | 95                                              | 110                     |
| 21                  | Isacen                  | 40                           | 81                                              | 57                      |
| 22                  | "                       | 40                           | 98                                              | 80                      |
| 23                  | "                       | 40                           | 190                                             | 145                     |
| 24                  | "                       | 40                           | 442                                             | 508                     |
| 25                  | "                       | 40                           | 93                                              | 118                     |
| 26                  | "                       | 50,6                         | 121                                             | 112                     |
| 27                  | "                       | 50,6                         | 87                                              | 80                      |
| $\bar{x}$           |                         |                              | 165,9                                           | 172,1                   |
| $\pm$ SEM           |                         |                              | $\pm$ 19,9                                      | $\pm$ 24,7              |

Tabelle 23

| 1 d nach<br>Applikation | 2 d nach<br>Applikation | 3 d nach<br>Applikation | 4 d nach<br>Applikation | 5 d nach<br>Applikation |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 123 | 104 | 116 | 85  | 81  |
| 148 |     |     |     |     |
| 111 | 79  | 82  | 87  |     |
| 183 |     |     |     |     |
| 424 | 444 | 421 | 294 | 235 |
| 64  |     | 65  | 106 |     |
| 264 | 178 | 127 | 156 | 173 |
| 120 | 168 | 128 | 118 | 91  |
| 101 | 105 | 38  | 92  | 70  |
| 161 | 70  | 90  | 65  | 72  |
| 222 | 158 | 149 |     |     |
| 139 | 197 | 214 | 192 | 145 |
| 65  | 63  | 80  |     |     |
| 177 | 165 | 151 | 156 | 166 |
| 76  | 43  | 82  | 98  |     |
| 220 | 150 |     |     |     |
| 101 | 126 | 110 | 52  | 88  |
| 157 | 68  | 140 |     |     |
| 150 | 124 | 119 | 171 | 130 |
| 122 | 130 | 151 | 164 |     |
| 60  | 125 | 95  | 118 | 39  |
| 120 | 103 | 93  | 92  | 63  |

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 145 | 177 | 84  |     |     |
| 98  | 106 | 108 | 115 | 109 |
| 73  | 49  | 78  | 47  | 37  |

|           |            |            |            |            |            |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| $\bar{x}$ | 145,0      | 133,3      | 123,7      | 122,7      | 107,1      |
| $\pm$ SEM | $\pm$ 15,6 | $\pm$ 17,6 | $\pm$ 16,3 | $\pm$ 14,0 | $\pm$ 15,1 |

3.12.1.5. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Leuzin-aryl-  
amidase (LAP) im Serum vor und nach der Applikation  
von Oxyphenisatin bzw. Oxyphenisatin-Diacetat

| Versuchs-<br>person | applizierte<br>Substanz | applizierte<br>Menge<br>(mg) | Aktivität<br>vor Appli-<br>kation | der LAP im Serum<br>4 h nach<br>Applikation |
|---------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| 6                   | Oxyphenisatin           | 40                           | 17                                | 17                                          |
| 7                   | "                       | 40                           | 27                                | 23                                          |
| 8                   | "                       | 40                           | 13                                | 11                                          |
| 9                   | "                       | 40                           | 18                                |                                             |
| 10                  | "                       | 40                           | 41                                | 42                                          |
| 11                  | "                       | 40                           | 48                                | 42                                          |
| 12                  | "                       | 40                           | 34                                | 42                                          |
| 13                  | "                       | 40                           | 30                                | 32                                          |
| 14                  | "                       | 40                           | 30                                | 19                                          |
| 15                  | "                       | 40                           | 22                                |                                             |
| 16                  | "                       | 40                           | 18                                | 20                                          |
| 17                  | "                       | 40                           | 20                                |                                             |
| 18                  | "                       | 40                           | 26                                | 15                                          |
| 19                  | "                       | 40                           | 39                                | 34                                          |
| 21                  | Isacen                  | 40                           | 19                                | 12                                          |
| 22                  | "                       | 40                           | 18                                | 15                                          |
| 23                  | "                       | 40                           | 29                                | 27                                          |
| 24                  | "                       | 40                           | 43                                | 45                                          |
| 25                  | "                       | 40                           | 15                                | 18                                          |

|           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|
| $\bar{x}$ | 26,7      | 25,9      |
| $\pm$ SEM | $\pm$ 2,4 | $\pm$ 3,0 |

Tabelle 24

| 1 d nach<br>Applikation | 2 d nach<br>Applikation | 3 d nach<br>Applikation | 4 d nach<br>Applikation | 5 d nach<br>Applikation |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 12                      |                         | 12                      | 18                      |                         |
| 22                      | 17                      | 16                      | 19                      | 16                      |
| 16                      | 16                      | 16                      | 17                      | 11                      |
| 22                      | 20                      | 21                      | 19                      | 14                      |
| 50                      | 37                      | 115                     | 35                      | 24                      |
| 35                      | 31                      | 29                      |                         |                         |
| 19                      | 29                      | 34                      | 28                      | 21                      |
| 27                      | 28                      | 30                      |                         |                         |
| 37                      | 33                      | 28                      | 33                      | 30                      |
| 25                      | 13                      | 23                      | 23                      |                         |
| 20                      | 11                      |                         |                         |                         |
| 24                      | 25                      | 22                      | 20                      | 17                      |
| 24                      | 18                      | 22                      |                         |                         |
| 29                      | 26                      | 25                      | 31                      | 28                      |
| 20                      | 19                      | 19                      | 13                      | 5                       |
| 23                      | 22                      | 20                      | 19                      | 14                      |
| 29                      | 28                      | 14                      |                         |                         |
| $\bar{x}$ 25,5          | 23,3                    | 27,9                    | 22,9                    | 18,0                    |
| $\pm$ SEM $\pm$ 2,2     | $\pm$ 1,9               | $\pm$ 6,0               | $\pm$ 2,0               | $\pm$ 2,5               |

3.12.1.6. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ -GT) im Serum vor und nach Applikation von Oxyphenisatin bzw. Oxyphenisatin-Diacetat

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge (mg) | Vor Applikation | 4 h nach Applikation | 1 d nach Applikation | 2 d nach Applikation | 3 d nach Applikation | 4 d nach Applikation | 5 d nach Applikation |
|----------------|----------------------|------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1              | Oxyphen-<br>isatin   | 40                     | 75              | 77                   | 78                   | 58                   | 65                   | 42                   | 40                   |
| 2              | "                    | 40                     | 34              | 33                   | 39                   |                      |                      |                      |                      |
| 3              | "                    | 40                     | 14              | 14                   | 24                   | 16                   | 13                   | 15                   |                      |
| 4              | "                    | 40                     | 10              | 11                   | 8                    |                      |                      |                      |                      |
| 5              | "                    | 40                     | 59              | 63                   | 54                   | 49                   | 49                   | 37                   | 32                   |
| 20             | "                    | 40                     | 28              | 26                   | 30                   | 37                   | 44                   | 42                   |                      |
| 26             | Isacen               | 50,6                   | 21              | 18                   | 16                   | 15                   | 14                   | 20                   | 17                   |
| 27             | "                    | 50,6                   | 36              | 34                   | 28                   | 20                   | 27                   | 16                   | 12                   |
|                |                      |                        | 34,6            | 34,5                 | 34,6                 | 32,5                 | 35,3                 | 28,7                 | 25,3                 |
|                |                      |                        | + 7,9           | + 8,4                | + 7,9                | + 7,5                | + 8,5                | + 5,3                | + 6,5                |
|                |                      |                        | SEM             |                      |                      |                      |                      |                      |                      |

Tabelle 25

3.12.2.1. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Serum-glutamat-oxalacetat-transaminase (SGOT) vor und nach der Applikation von Phenolphthalein

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge (mg) | Aktivität der SGOT |                      |                      |                      |                      |                      |                      |  |
|----------------|----------------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
|                |                      |                        | Vor Applikation    | 4 h nach Applikation | 1 d nach Applikation | 2 d nach Applikation | 3 d nach Applikation | 4 d nach Applikation | 5 d nach Applikation |  |
| 1              | Phenolphthalein      | 300                    | 15                 | 12                   | 11                   | 12                   |                      | 36                   |                      |  |
| 2              | "                    | 500                    | 10                 | 10                   | 13                   | zu lip. 9            |                      | 10                   | 12                   |  |
| 3              | "                    | 1000                   | 10                 | 8                    | 9                    | 10                   | 9                    |                      |                      |  |
| 4              | "                    | 1000                   | 8                  | 8                    | 10                   | 6                    | 7                    | 7                    | 7                    |  |
| 5              | "                    | 1000                   | 11                 | 14                   | 14                   |                      | 10                   | 14                   | 14                   |  |
| 6              | "                    | 1000                   | 10                 | 12                   | 15                   | 10                   | 9                    | 8                    | 9                    |  |
| 7              | "                    | 1000                   | 13                 | 16                   | 17                   | 15                   | zu lip. 17           |                      | 15                   |  |
| 8              | "                    | 1000                   | 10                 | 11                   | 6                    | 9                    | 8                    |                      | 10                   |  |
| ix             |                      |                        | 10,6               | 11,4                 | 11,9                 | 10,3                 | 8,7                  | 15,3                 | 11,2                 |  |
| +              |                      |                        | + 0,6              | + 1,0                | + 1,3                | + 1,2                | + 0,4                | + 4,4                | + 1,3                |  |
| SEM            |                      |                        |                    |                      |                      |                      |                      |                      |                      |  |

Tabelle 26

3.12.2.2. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Serum-Glutamat-pyruvat-transaminase (SGPT) vor und nach der Applikation von Phenolphthalein

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge (mg) | Vor Applikation | 4 h nach Applikation | 1 d nach Applikation | 2 d nach Applikation | 3 d nach Applikation | 4 d nach Applikation | 5 d nach Applikation |
|----------------|----------------------|------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1              | Phenolphthalein      | 300                    | 25              | 25                   | 25                   | 21                   |                      | 27                   | 28                   |
| 2              | "                    | 500                    | 6               | 8                    | 9                    | zu lip.              | 8                    | 9                    | 7                    |
| 3              | "                    | 1000                   | 10              | 7                    | 9                    | 8                    | 7                    |                      |                      |
| 4              | "                    | 1000                   | 12              | 11                   | 10                   | 9                    | 9                    | 11                   | 14                   |
| 5              | "                    | 1000                   | 27              | 30                   | 29                   |                      | 24                   | 30                   | 32                   |
| 6              | "                    | 1000                   | 9               | 10                   | 15                   | 7                    | 9                    | 7                    | 9                    |
| 7              | "                    | 1000                   | 17              | 20                   | 21                   | 18                   |                      | 20                   | 17                   |
| 8              | "                    | 1000                   | 7               | 7                    | 4                    | 4                    | 5                    |                      | 6                    |
| SEM            | ü                    |                        | 14,1<br>± 2,9   | 14,8<br>± 3,2        | 15,3<br>± 3,1        | 11,2<br>± 2,8        | 10,3<br>± 2,8        | 17,3<br>± 4,0        | 16,1<br>± 3,9        |

Tabelle 27

3.12.2.3. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Glutamat-dehydrogenase  
(G1DH) im Serum vor und nach der Applikation von  
Phenolphthalein

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge (mg) | Aktivität der G1DH im Serum |                      |                      |                      |                      |                      |                      |
|----------------|----------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                |                      |                        | Vor Applikation             | 4 h nach Applikation | 1 d nach Applikation | 2 d nach Applikation | 3 d nach Applikation | 4 d nach Applikation | 5 d nach Applikation |
| 1              | Phenolphthalein      | 300                    | 0,5                         | 0,5                  | 0,8                  | 0,7                  |                      | 0,5                  | 0,5                  |
| 2              | "                    | 500                    | 0,8                         | 0,5                  | 1,8                  | zu lip. 0,5          |                      | 0,8                  | 1,6                  |
| 3              | "                    | 1000                   | 0,9                         | 1,1                  | 0,5                  | 0,5                  | 0,6                  |                      |                      |
| 4              | "                    | 1000                   | 2,4                         | 0,7                  |                      |                      |                      |                      | 0,9                  |
| 5              | "                    | 1000                   | 0,5                         | 3,2                  |                      |                      |                      |                      | 1,3                  |
| 6              | "                    | 1000                   | 0,5                         | 2,5                  |                      | 1,9                  | 2,8                  | 0,5                  | 1,4                  |
| 7              | "                    | 1000                   | 0,5                         | 1,6                  | zu lip. 0,5          |                      | 0,5                  |                      | 0,7                  |
| $\bar{x}$      |                      |                        | 0,9                         | 1,4                  | 6,4                  | 0,9                  | 1,1                  | 0,6                  | 1,1                  |
| + SEM          |                      |                        | + 0,3                       | + 0,4                | + 5,8                | + 0,3                | + 0,6                | + 0,1                | + 0,2                |

3.12.2.4. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der Alkalischen Phosphatase  
(AP) im Serum vor und nach der Applikation von Phenolphthalein

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge (mg) | Aktivität der AP im Serum |                      |                      |                      |                      |                      |                      |  |
|----------------|----------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
|                |                      |                        | vor Applikation           | 4 h nach Applikation | 1 d nach Applikation | 2 d nach Applikation | 3 d nach Applikation | 4 d nach Applikation | 5 d nach Applikation |  |
| 1              | Phenolphthalein      | 300                    | 249                       | 269                  | 224                  | 256                  |                      | 173                  | 237                  |  |
| 2              | "                    | 500                    | 85                        | 72                   | 63                   | 71                   | 81                   | 84                   | 66                   |  |
| 3              | "                    | 1000                   | 116                       | 170                  | 108                  | 98                   | 114                  |                      |                      |  |
| 4              | "                    | 1000                   | 161                       | 142                  | 146                  | 127                  | 126                  | 149                  | 134                  |  |
| 5              | "                    | 1000                   | 177                       | 234                  | 189                  |                      | 174                  | 194                  | 163                  |  |
| 6              | "                    | 1000                   | 142                       | 152                  | 139                  | 177                  | 143                  | 166                  | 178                  |  |
| 7              | "                    | 1000                   | 192                       | 171                  | 139                  | 120                  | 100                  | 91                   | 97                   |  |
| 8              | "                    | 1000                   | 112                       | 122                  | 103                  | 94                   | 103                  |                      | 85                   |  |
| x              |                      |                        | 154,3                     | 166,5                | 138,9                | 134,7                | 120,1                | 142,8                | 137,1                |  |
| + SEM          |                      |                        | +18,5                     | +21,9                | +17,8                | +23,8                | +11,7                | +18,5                | +22,7                |  |

Tabelle 29

3.12.2.5. Zeitlicher Verlauf der Aktivität der  $\gamma$ -Glutamyl-transpeptidase  
( $\gamma$ -GT) im Serum vor und nach der Applikation von Phenolphthalein

| Versuchsperson | applizierte Substanz | applizierte Menge(mg) | VOR Applikation | 4 h nach Applikation | 1 d nach Applikation | 2 d nach Applikation | 3 d nach Applikation | 4 d nach Applikation | 5 d nach Applikation |
|----------------|----------------------|-----------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1              | Phenolphthalein      | 300                   | 71              | 69                   | 63                   | 69                   |                      | 36                   | 46                   |
| 2              | "                    | 500                   | 12              | 12                   | 10                   | 10                   | 11                   | 13                   | 10                   |
| 3              | "                    | 1000                  | 26              | 34                   | 24                   | 19                   | 21                   |                      |                      |
| 4              | "                    | 1000                  | 33              | 30                   | 28                   | 25                   | 24                   | 26                   | 23                   |
| 5              | "                    | 1000                  | 25              | 26                   | 24                   |                      | 21                   | 23                   | 18                   |
| 6              | "                    | 1000                  | 17              | 17                   | 19                   | 6                    | 19                   | 10                   | 16                   |
| 7              | "                    | 1000                  | 28              | 23                   | 23                   | 23                   | 14                   | 11                   | 11                   |
| 8              | "                    | 1000                  | 21              | 22                   | 22                   | 16                   | 18                   |                      | 15                   |
| $\bar{x}$      |                      |                       | 29,1            | 29,1                 | 26,6                 | 24,0                 | 18,3                 | 19,8                 | 19,9                 |
| $\pm$ SEM      |                      |                       | $\pm 6,4$       | $\pm 6,2$            | $\pm 5,5$            | $\pm 7,9$            | $\pm 1,7$            | $\pm 4,2$            | $\pm 4,7$            |

3.13. Provokationstest mit Bisacodyl und Oxyphenisatin

3.13.1. Konzentration und Ausscheidung von 4,4'-(Dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan im 24-h-Sammelurin vor und nach dem Provokationstest mit 20 mg 4,4'-(Diacetoxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan (oral)

|                                                                                  | in den 24 h<br>vor Applikation | Schichtdicke<br>(cm) | in den 1. 24 h<br>nach Applikation | Schichtdicke<br>(cm) | in den 2. 24 h<br>nach Applikation | Schichtdicke<br>(cm) |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
| Vol. des 24-h-Sammel-<br>urins (ml)                                              | 980                            |                      | 690                                |                      | 860                                |                      |
| Ext. des Urinleer-<br>wertes nach<br>β-Glucuronidase                             | 0,000                          |                      | 0,000                              |                      | 0,000                              |                      |
| Ext. des 24-h-Sammel-<br>urins ohne<br>β-Glucuronidase                           | 0,000                          |                      | 0,000                              |                      | 0,000                              |                      |
| Konz. von La 96 im<br>24-h-Sammelurin ohne<br>β-Glucuronidase<br>(yg/10 ml Urin) | 0,0                            |                      | 0,0                                |                      | 0,0                                |                      |
| Ext. des 24-h-Sammel-<br>urins mit<br>β-Glucuronidase                            | 0,600                          | 0,5                  | 0,510                              | 1,0                  | 0,118                              | 1,0                  |
| Konz. von La 96 im<br>24-h-Sammelurin mit<br>β-Glucuronidase<br>(yg/10 ml Urin)  | 40,4                           |                      | 17,2                               |                      | 6,1                                |                      |
| Gesamtausscheidung<br>von La 96 im<br>24-h-Sammelurin<br>( yg )                  | 3959,2                         |                      | 1186,8                             |                      | 524,6                              |                      |

Tabelle 31

3.13.2. Konzentration und Ausscheidung von Oxyphenisatin  
im 24-h-Sammelurin vor und nach dem Provokationstest  
mit duodenaler Applikation von 40 mg Oxyphenisatin

|                                                                                                       | in den 24 h<br>3 d vor Appl. | Schichtdicke (cm)<br>in den 1. 24 h<br>nach Appl. | Schichtdicke (cm)<br>in den 2. 24 h<br>nach Appl. | Schichtdicke (cm)<br>in den 3. 24 h<br>nach Appl. | Schichtdicke (cm) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
| Vol. des 24-h-Sammel-<br>urins (ml)                                                                   | 980                          | 400                                               | 810                                               | 680                                               |                   |
| Extinktion des Urin-<br>leerwertes nach<br>$\beta$ -Glucuronidase                                     | 0,000                        | 0,000                                             | 0,000                                             | 0,000                                             |                   |
| Extinktion des 24-h-<br>Sammelurins ohne<br>$\beta$ -Glucuronidase                                    | 0,000                        | 0,000                                             | 0,000                                             | 0,000                                             |                   |
| Konz. von Oxyphen-<br>isatin im 24-h-<br>Sammelurin ohne<br>$\beta$ -Glucuronidase<br>(yg/10 ml Urin) | 0,0                          | 0,0                                               | 0,0                                               | 0,0                                               |                   |
| Ext. des 24-h-<br>Sammelurins mit<br>$\beta$ -Glucuronidase                                           | 0,000                        | 0,5 0,565                                         | 0,5 0,187                                         | 0,5 0,082                                         | 0,5               |
| Konz. von Oxyphen-<br>isatin im 24-h-<br>Sammelurin mit<br>$\beta$ -Glucuronidase<br>(yg/10 ml Urin)  | 0,0                          | 53,0                                              | 17,5                                              | 7,6                                               |                   |
| Gesamtausscheidung<br>von Oxyphenisatin<br>im 24-h-Sammelurin<br>(yg)                                 | 0,0                          | 2120,0                                            | 1417,5                                            | 516,8                                             |                   |

Tabelle 32

3.13.3. Zeitlicher Verlauf der Konzentration von freiem und  $\beta$ -glucuronisiertem Oxyphenisatin im Serum nach duodenaler Applikation von 40 mg Oxyphenisatin (Provokationstest)

|                                            | Extinktion | Konzentration<br>(yg / 5 ml Serum) |
|--------------------------------------------|------------|------------------------------------|
| Leerwert mit<br>$\beta$ -Glucuronidase     | 0,000      | 0,0                                |
| nach 1 h<br>mit<br>$\beta$ -Glucuronidase  | 0,670      | 4,6                                |
| nach 2 h<br>ohne<br>$\beta$ -Glucuronidase | 0,000      | 0,0                                |
| nach 2 h<br>mit<br>$\beta$ -Glucuronidase  | 0,655      | 4,6                                |
| nach 3 h<br>mit<br>$\beta$ -Glucuronidase  | 0,710      | 4,9                                |
| nach 4 h<br>mit<br>$\beta$ -Glucuronidase  | 0,630      | 4,4                                |
| nach 5 h<br>ohne<br>$\beta$ -Glucuronidase | 0,000      | 0,0                                |
| nach 5 h<br>mit<br>$\beta$ -Glucuronidase  | 0,560      | 3,9                                |
| nach 24 h<br>mit<br>$\beta$ -Glucuronidase | 0,115      | 0,8                                |

Tabelle 33

3.13.4. Lebertoxizität von Bisacodyl und Oxyphenisatin  
im Provokationstest

|                                                     | SGOT<br>(mU/ml) | SGPT<br>(mU/ml) | G1DH<br>(mU/ml) | AP<br>(mU/ml) | γ-GT<br>(mU/ml) |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| am Tag vor der<br>Appl. von 20 mg<br>Bisacodyl      |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.30 Uhr                                            | 19              | 19              | 4,6             | 96            | 29              |
| am Tag der<br>Appl. von 20 mg<br>Bisacodyl          |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.15 Uhr: Gabe von 20 mg Bisacodyl                  |                 |                 |                 |               |                 |
| 12.15 Uhr                                           | 18              | 14              | 2,4             | 90            | 26              |
| 16.15 Uhr                                           | 19              | 15              | 3,4             | 54            | 14              |
| am Tag nach der<br>Appl. von 20 mg<br>Bisacodyl     |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.15 Uhr                                            | 14              | 14              | 1,4             | 95            | 27              |
| 16.15 Uhr                                           | 19              | 17              | 3,6             | 71            | 24              |
| am Tag der<br>Appl. von 40 mg<br>Oxyphenisatin      |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.28 Uhr: Gabe von 40 mg Oxyphenisatin              |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.00 Uhr                                            | 18              | 17              | 3,6             | 95            | 28              |
| 12.28 Uhr                                           | 18              | 14              | 2,4             | 110           | 26              |
| 16.28 Uhr                                           | 17              | 13              | 1,3             | 98            | 27              |
| am Tag nach der<br>Appl. von 40 mg<br>Oxyphenisatin |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.28 Uhr                                            | 24              | 19              | 5,6             | 122           | 30              |
| 16.28 Uhr                                           | 26              | 21              | 19,0            | 138           | 33              |
| 2 Tage nach der<br>Appl. von 40 mg<br>Oxyphenisatin |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.28 Uhr                                            | 29              | 27              | 18,6            | 130           | 37              |
| 16.28 Uhr                                           | 35              | 34              | 25,9            | 173           | 47              |
| 3 Tage nach der<br>Appl. von 40 mg<br>Oxyphenisatin |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.28 Uhr                                            | 29              | 33              | 15,4            | 151           | 44              |
| 16.28 Uhr                                           | 27              | 28              |                 | 149           | 38              |
| 4 Tage nach der<br>Appl. von 40 mg<br>Oxyphenisatin |                 |                 |                 |               |                 |
| 8.28 Uhr                                            | 26              | 30              | 7,3             | 164           | 42              |

Tabelle 34

| Gesamtbilirubin<br>(mg %) | dir. Bilirubin<br>(mg %) | ind. Bilirubin<br>(mg %) |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|

---

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,5 | 0,2 | 0,3 |
|-----|-----|-----|

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,4 | 0,1 | 0,3 |
| 0,2 | 0,1 | 0,1 |

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,5 | 0,1 | 0,4 |
| 0,3 | 0,2 | 0,1 |

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,6 | 0,4 | 0,2 |
| 0,7 | 0,3 | 0,4 |
| 0,7 | 0,2 | 0,5 |

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,8 | 0,3 | 0,5 |
| 0,5 | 0,2 | 0,3 |

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,5 | 0,2 | 0,3 |
| 0,5 | 0,2 | 0,3 |

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,5 | 0,2 | 0,3 |
| 0,4 | 0,1 | 0,3 |

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 0,5 | 0,2 | 0,3 |
|-----|-----|-----|

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abel, J.J. und L.G. Rowntree:  
On the pharmacological action of some phthaleins and their derivatives, with especial reference to their behaviour as purgatives.I.  
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1, 231-264 (1909)
2. AMA Department of Drugs:  
Jaundice from Oxyphenisatin Acetate.  
The Journal of the American Medical Association 211, 114 (1970)
3. Ammon, H.V. und S.F. Phillips:  
Inhibition of colonic water and electrolyte absorption by fatty acids in man.  
Gastroenterology 65, 744-749 (1973)
4. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft:  
Leberschäden durch Laxantien?  
Deutsches Ärzteblatt 69, 2516-2517 (1972)
5. Baeyer, A.:  
Untersuchungen über die Gruppe des Indigblaus.  
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 12, 1309-1319 (1879)
6. Baeyer, A. und M.J. Lazarus:  
Ueber Condensations-producte des Isatins.  
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 18, 2637-2643 (1885)
7. Barbi, G. und F. Fici:  
Sperimentazione Clinica Controllata di un Nuovo Lassativo di Sintesi: il Picosulfato di Sodio (Nota I)  
Settimana medica 55, 987-994 (1967)
8. Barbi, G. und F. Fici:  
Sperimentazione Clinica Controllata di un Nuovo Lassativo di Sintesi: il Picosulfato di Sodio (Nota II).  
Settimana medica 55, 997-1004 (1967)
9. Berning, H. und R. Fischer:  
Über den chronischen Laxantienmißbrauch und seine Auswirkungen auf den Mineralhaushalt.  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 86, 2153-2156 (1961)
10. Berthelot, P.:  
Progress report. Mechanisms and prediction of drug-induced liver disease.  
Gut 14, 332-339 (1973)

11. Bianchetti, A. und Giachetti, A.:  
The effect of irritant cathartics on the intestinal transport of tyrosine in rat and guinea pig.  
Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie.  
Supplementum to Volume 196, (1972)
12. Blum, R.:  
Purgen, ein neues Abführmittel.  
Therapeutische Monatshefte XVIII, 468-470 (1904)
13. Blumenthal, F.:  
Diagnostische und therapeutische Vorschläge,  
Medizinische Klinik 1, 841 (1905)
14. Bras, G., F.B. Bronkhorst, G.T. Haneveld und J. Lourens:  
Leverbeschadiging door oxyphenisatine bevattende laxeermiddelen.  
Nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde 117, 1501-1504 (1973)
15. Brys, R., L. Botelberge und R. de Keyser:  
Icterus door Oxyphenisatine.  
Tijdschrift voor gastro-enterologie 15, 279-289 (1972)
16. Burger, A.:  
Cathartics.  
In: Medicinical Chemistry, 2<sup>nd</sup> ed., Interscience Publishers, Inc. New York 1960, 539-544
17. Chignell, C.F.:  
The effect of phenolphthalein and other purgative drugs on rat intestinal (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) adenosine triphosphatase.  
Biochemical Pharmacology 17, 1207-1212 (1968)
18. Christensen, E.V.:  
Om Isatin, Fenolisatin og Diacetyl-bisoksyfenyl-isatin.  
Archiv For Pharmaci Og Chemi 38, 69-78 (1931)
19. Colmant, R.P.P.:  
Die Bildung des Chloranils aus aromatischen Verbindungen und die analytische Auswertung dieser Reaktion.  
Chemisches Zentralblatt I., 3705 (1931)
20. Cooksley, W.G.E., A.E. Cowen and L.W. Powell:  
The incidence of Oxyphenisatin ingestion in active chronic hepatitis: A prospective controlled study of 29 patients.  
Australian and New Zealand Journal of Medicine 3, 124-128 (1973)
21. Dahinden, U., L. Filippini und R. Rondez:  
Hepatitis durch Laxantien. Ein Beitrag zum Oxyphenisatin-Ikterus.  
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 103, 960-964 (1973)

22. Delin, K. und G. Welin:  
Laxermedel och hepatit.  
Läkartidningen 69, 4529-4534 (1972)
23. Diekmann:  
Laxoberal (Reklame).  
Deutsches Ärzteblatt 73, 1758 (1976)
24. Diekmann:  
Laxoberal (Reklame).  
Deutsches Ärzteblatt 73, 2038 (1976)
25. Diekmann:  
Laxoberal-experimentelle und klinische Erprobung.  
(Reklame).  
Bielefeld, 1976
26. Diels, O.:  
Einführung in die organische Chemie, 9. Auflage  
(Leipzig 1939), 237-238
27. Dienz, H.:  
Erfahrungen mit Laxans Thomae, einem Kontaktlaxativum,  
in Gynäkologie und Geburtshilfe.  
Therapie der Gegenwart 57, 215-216 (1957)
28. Dietrichson, O., E. Juhl, J.O. Nielsen, J.J. Oxlund  
und P. Christoffersen:  
The incidence of Oxyphenisatin-induced liver damage in  
chronic non-alcoholic liver disease. A controlled  
investigation.  
Scandinavian Journal of Gastroenterology 9, 473-478 (1974)
29. Dölle, W.:  
Gelbsucht nach einem Laxativum (Leberschädigung durch  
Oxyphenisatin).  
Internist 11, 261-262 (1970)
30. Dölle, W.:  
Arzneimittel und Leberschäden.  
Deutsches Medizinisches Journal 23, 643-647 (1972)
31. Dornblüth, O.:  
Bemerkungen über das neue Abführmittel Phenolphthalein.  
Muenchener Medizinische Wochenschrift 50, 2303-2304 (1903)
32. Dutton, G.J.:  
The mechanism of glucuronide formation: A review.  
The Biochemical Journal,  
Proceedings of the Biochemical Society 73, 29 (1959)
33. Easson, A.P.T., J. Harrison, B.A. McSwiney und  
F.L. Pyman:  
The relation between chemical constitution and purgative  
action.  
Journal of Pharmacy and Pharmacology 7, 509-513 (1934)

34. Ehrhart, G. und H. Ruschig:  
Laxantia.  
Arzneimittel, 3,  
Entwicklung, Wirkung, Darstellung.  
Verlag Chemie (Weinheim/Bergstraße, 1972)  
102-109
35. Ehrlich, P.:  
Ueber eine neue Harnprobe.  
Zeitschrift für Klinische Medizin 5, 285-288 (1882)
36. Einhorn, M. und H.A. Rafsky:  
Isacen (Guggenheim): A new purgative.  
The Journal of the American Medical Association 86,  
1754-1755 (1926)
37. Elmer, W.P.:  
The action and dosage of Phenolphthalein.  
Medical Record 74, 838-839 (1908)
38. Eulenburgs Real-Encyklopädie der gesamten Heilkunde,  
4. Auflage, Urban- u. Schwarzenberg-Verlag  
(Berlin u. Wien, 1912), 276-277:  
Purgatin, Purgan
39. Evangelisti, G.B. und O. Farina:  
La stipsi cronica abituale.  
(E suo trattamento con il sale Bisodico dell'acido  
4,4'-(2-picoliliden)-bis-fenilsolforico).  
Clinica 27, 182-196 (1967)
40. Ewe, K.:  
Einleitung  
Therapiewoche 24, 2491 (1974)
41. Ewe, K.:  
Endogene Laxantien.  
Therapiewoche 24, 2556 (1974)
42. Ewe, K.:  
Effect of laxatives on intestinal water and electrolyte-  
transport.  
European Journal for Clinical Investigation 2, 283 (1972)
43. Ewe, K.:  
Die Verkürzung und Kaliberverengung des Colons im  
Röntgenbild durch Zusatz von Pharmaka zum Kontrast-  
einlauf mit besonderer Berücksichtigung des  
Dioxyphenylisatin (Neodrast).  
Diss. München 1958
44. Ewe, K. und B. Hölker:  
Einfluß eines diphenolischen Laxans (Bisacodyl) auf den  
Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon.  
Klinische Wochenschrift 52, 827-833 (1974)

45. Ewe, K., W. Rummel und K.H. Kimbel:  
Laxantien - Sinn, Unsinn und Gefahr.  
Arzneiverordnung in der Praxis, IV / 1974
46. Fantus, B. und J.M. Dyniewicz:  
Phenolphthalein Studies. I. Colloidal Phenolphthalein.  
American Journal of Digestive Diseases and  
Nutrition 2, 721-724 (1936)
47. Fantus, B. und J.M. Dyniewicz:  
Phenolphthalein Studies. III. Phenolphthalein and  
activated charcoal.  
American Journal of Digestive Diseases and  
Nutrition 3, 337-341 (1936)
48. Fantus, B. und J.M. Dyniewicz:  
Phenolphthalein studies. IV. Phenolphthalein solubilities.  
American Journal of Digestive Diseases and  
Nutrition 3, 573-577, (1936)
49. Fantus, B. und J.M. Dyniewicz:  
Phenolphthalein administration to nursing women.  
American Journal of Digestive Diseases and  
Nutrition 3, 184-185 (1936)
50. Fantus, B. und J.M. Dyniewicz:  
Phenolphthalein studies: A thousand doses of  
Phenolphthalein: Urinalyses.  
The Journal of the American Medical Association 108,  
439-443 (1937)
51. Fantus, B. und J.M. Dyniewicz:  
Phenolphthalein studies: Elimination of Phenolphthalein.  
The Journal of the American Medical Association 110,  
796-799 (1938)
52. Fantus, B., F. Steigmann und J.M. Dyniewicz:  
The absorption and elimination of Phenolphthalein in  
normal and pathologic states: with particular reference  
to liver and kidney diseases.  
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics  
72, 252-264 (1941)
53. Ferlemann, G.:  
Resorption und Ausscheidung von zwei phenolischen Laxantien  
Diss. Göttingen, 1963
54. Ferlemann, G. und W. Vogt:  
Resorption und Elimination der Laxantien  
Diacetyldiphenolisatin und Diacetyldiphenolpyridylmethan.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle  
Pathologie und Pharmakologie 243, 308 (1962)

55. Ferlemann, G. und W. Vogt:  
Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxantien.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 250, 479-487 (1965)
56. Field, M.:  
Intestinal secretion: effect of cyclic AMP and its role  
in cholera.  
The New England Journal of Medicine 284, 1137-1144 (1971)
57. Fischer, M.G., B. Weiss und A. Babar:  
Recurrent jaundice induced by Oxyphenisatin.  
The American Journal of Gastroenterology 58, 58-65 (1972)
58. Fleig, M.C.:  
Étude physiologique et thérapeutique de deux purgatifs  
synthétiques, la phénolphthaléine et le "sodophthalyl"  
("disodoquinone phénol-phthaléinique" soluble).  
Archives internationales de pharmacodynamie et de  
thérapie 18, 327-371 (1968)
59. Fleig, M.C.:  
Le passage de la phénolphthaléine et de la disodoquinone  
phénolphthaléinique à travers l'organisme.  
Journal de pharmacie et de chimie 29, 55-57 (1969)
60. Fleischer, N., H. Brown, D.Y. Graham und S. Delena:  
Chronic laxative-induced hyperaldosteronism and  
hypokalemia simulating Bartter's Syndrome.  
Annals of Internal Medicine 70, 791-798 (1969)
61. Forsling, M.L. und W.F. Widdas:  
Inhibition of the facilitated transfer of glucose in  
human erythrocytes by phenolphthalein.  
J. Physiol. 172, 128 (1965)
62. Forth, W.:  
Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm  
unter dem Einfluß verschiedener Laxantien.  
Sonderdruck aus Annales Universitatis Saraviensis,  
-Medizin. XIII Fasc. 3, 163-179 (1966)
63. Forth, W.:  
Influence of laxatives on the netfluxes of water and  
electrolytes in jejunum and colon of rats.  
Abstract.  
Fifth International Congress on Pharmacology,  
San Francisco, 1972
64. Forth, W., J. Baldauf und W. Rummel:  
Ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus  
einiger Laxantien.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 246, 91-92 (1963)

65. Forth, W. G. Nell, W. Rummel und H. Andres:  
The hydragogue and laxative effect of the sulfuric acid ester and the free diphenol of 4,4'-Dihydroxydiphenyl-(pyridyl-2)-methane.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmacologie und Experimentelle Pathologie 274, 46-53 (1972)
66. Forth, W., W. Rummel und J. Baldauf:  
Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm unter dem Einfluß von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung ihres Wirkungsmechanismus.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmacologie und Experimentelle Pathologie 254, 18-32 (1966)
67. Forth, W., W. Rummel und H. Glasner:  
Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmacologie und Experimentelle Pathologie 254, 364-380 (1966)
68. Förtsch, A.:  
Klinische Beobachtungen bei der Anwendung eines neuen Kontaktlaxativums in der Frauenheilkunde.  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 78, 916-917 (1953)
69. Fossati, C.:  
La Stipsi Cronica Abituale come Problema Therapeutico. Suo Trattamento con un Nuovo Lassativo ad Essatto Dosaggio Individuale.  
Settimana medica 56, 545-556 (1968)
70. Frame, R., H.L. Guiang, H.M. Frost und W.A. Reynolds:  
Osteomalacia induced by laxative (Phenolphthalein) ingestion.  
Archives internationales de médecine expérimentale 128, 794-796 (1971)
71. Frenkel, M.:  
"Fl. 1,75 bij de drogist"; chronische leverbeschadiging door oxyfenisatine (Diasatine).  
Nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde 117, 1497-1501 (1973)
72. Frenkel, M. und A.S.M. Jacobs:  
Een patiënte met gestoorde leverfunctie.  
Nederlandsch tijdschrift voor geneeskunde 117, 1504-1509 (1973)
73. Friedlaender, W.:  
Die Behandlung der habituellen Obstipation mit Laxagetten.  
Therapie der Gegenwart 73, 431-432 (1932)
74. Fürbringer :  
Schwere Vergiftung durch Laxativ-Drops (Phenolphthalein).  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 43, 842-844 (1917)

75. Geigy Wissenschaftliche Tabellen,  
7. Auflage,  
S.: 272-277,  
Basel, 1968
76. Gillette, H.F.:  
Accidental overdose of Phenolphthalein.  
Journal of the American Medical Association LI,  
1782 (1908)
77. Gjone, E., J.P. Blomhoff, S. Ritland, K. Elgjo und  
G. Husby:  
Laxative-induced chronic liver disease.  
Scandinavian Journal of Gastroenterology 7,  
395-402 (1972)
78. Glasner, H.D.:  
Zur enteralen Resorption freier und konjugierter  
Gallensäuren.  
Dissertation, Universität des Saarlandes, 1965
79. Glasner, H. und W. Forth:  
Zur enteralen Resorption freier und konjugierter  
Gallensäuren.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 250, 235-236 (1965)
80. Göing, H. und W. Schaumann:  
Zum Nachweis reflektorisch von der Darmschleimhaut  
aus wirksamer Abführmittel.  
Arzneimittel-Forschung 5, 282-285 (1955)
81. Goldstein, G.B., K.C. Lam und S.P. Mistilis:  
Drug-induced active chronic hepatitis.  
Digestive Diseases 18, 177-184 (1973)
82. Goodman, L.S. and A. Gilman:  
The pharmacological basis of therapeutics.  
3<sup>rd</sup> edition, New York 1965, S. 1008-1020.
83. Green, A.G. und P.E. King:  
Zur Konstitution der Phenol- und Hydrochinon-  
phthaleinsalze. (II. Mitteilung).  
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 40,  
3724-3734 (1907)
84. Guggenheim, M.:  
Die spezifische Kolonwirkung der Abführmittel und ihre  
Abhängigkeit von der chemischen Konstitution.  
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 55, 16-18 (1925)
85. Hackenthal, E., H.J. Stutte und B. Jungmann:  
Die laxierende Wirkung einiger Triphenylmethan-Derivate.  
Arzneimittelforschung 13, 657-660 (1963)

86. Hand, D.W., P.A. Sanford und D.H. Smyth:  
Phenolic compounds and intestinal transfer.  
*Nature* 209, 618 (1966)
87. Hardcastle, J.D. und C.V. Mann:  
Study of large bowel peristalsis.  
*Gut* 9, 512-520 (1968)
88. Hart, S.L. und I. McColl:  
The effect of purgative drugs on the intestinal  
absorption of glucose.  
*Journal of Pharmacy and Pharmacology* 19, 70-71 (1967)
89. Hart, S.L. und I. McColl:  
The effect of the laxative Oxyphenisatin on the  
intestinal absorption of glucose in rat and man.  
*British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 32,  
683-686 (1968)
90. Hartiala, K.J.:  
Studies on detoxication mechanisms.  
III. Glucuronide synthesis of various organs with  
special reference to the detoxifying capacity of  
the mucous membrane of the alimentary canal.  
*Annales medicinae experimentalis et biologiae  
Fenniae* 33, 239-245 (1955)
91. Hartiala, K.J.V und Sirkku Rontu:  
Studies on detoxication mechanisms.  
I. Method.  
*Annales medicinae experimentalis et biologiae  
Fenniae* 33, 213-218 (1955)
92. Haskins, A.L. und J.A. Bailey:  
What drugs are contraindicated for nursing mothers?  
*Journal of the American Medical Association* 186, 965 (1963)
93. Heizer, W.D., A.L. Warshaw, T.A. Waldmann und L. Laster:  
Protein-losing gastroenteropathy and malabsorption  
associated with factitious diarrhea.  
*Annals of Internal Medicine* 68, 839-852 (1968)
94. Helferich, B.:  
Die Spezifität des Emulsins.  
in: *Ergebnisse der Enzymforschung*  
F.F. Nord und R. Weidenhagen  
II. Band  
Akademische Verlagsgesellschaft mbH,  
Leipzig 1933
95. Helferich, B. und G. Sparmberg:  
Über Emulsin. XII.  
II. Die Spaltung von  $\beta$ -d-Glucuroniden (gepaarten  
Glucuronsäuren durch Emulsin).  
*Hoppe Seylers Zeitschrift für physiologische  
Chemie* 221, 92-94 (1933)

96. Henning, H., H.H. v.Braun, D. Look, C.J. Lüders und H.-M. Vogel:  
Zur Hepatotoxizität von Laxantien.  
Ergebnisse von Expositionen mit Phenolisatinen.  
Zeitschrift für Gastroenterologie 11, 75-84 (1973)
97. Henning, H., H.-M. Vogel und H.H. v.Braun:  
Zur Hepatotoxizität von Laxantien.  
Weitere Ergebnisse von Expositionen mit Phenolisatinen und Bisacodyl.  
Zeitschrift für Gastroenterologie 12, 15-18 (1974)
98. Hölker, B.:  
Wirkung von Laxantien auf den Wasser- und Elektrolyttransport im menschlichen Colon - Resorption und Ausscheidung phenolischer Laxantien + Perfusionsstudie mit Bisacodyl.  
Dissertation, Mainz, 1974
99. Holz, B.:  
Ueber Purgen-Vergiftung.  
Berliner Klinische Wochenschrift S. 931 (1905)
100. Hubacher, M.H.:  
The permanent fading of alkaline Phenolphthalein solutions.  
Journal of the American Chemical Society 65, 2097-2098 (1943)
101. Hubacher, M.H.:  
Solubility, density and melting point of Phenolphthalein.  
Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 34, 76-78 (1945)
102. Hubacher, M.H. und S. Doernberg:  
Yellow Phenolphthalein.  
Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 37, 261-267 (1948)
103. Hüter, J.:  
Übergang von Medikamenten in die Muttermilch und Nebenwirkungen beim gestillten Kind.  
(Stuttgart: Thieme, 1970) S. 46-48
104. Ippen, H.:  
Toxizität und Stoffwechsel des Cignolins.  
Dermatologica 119, 211-220 (1959)
105. Ippen, H.:  
Index Pharmacorum.  
Synonyma, Struktur und Wirkung der organisch-chemischen Arzneistoffe.  
(Stuttgart: Thieme, 1968), S. 360-362

106. Jauch, R., R. Hankwitz, K. Beschke und H. Pelzer:  
Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: The common  
laxative principle of Bisacodyl and Sodium Picosulfate.  
Arzneimittel-Forschung 25, 1796-1800 (1975)
107. Kaufmann, H.P.:  
Arzneimittelsynthetische Studien II:  
Beitrag zur Theorie der Laxantia.  
Zeitschrift für angewandte Chemie 40, 831-836 (1927)
108. Kaufmann, H.P.:  
Arzneimittel-Synthese.  
(Berlin: Springer, 1953), S. 253-260
109. Keeley, A.F., C. Trey, M.B., Ch. B. and L.S. Gottlieb:  
Dialose-Plus<sup>R</sup> associated jaundice: Documentation of  
abnormal liver function and ultra-structure after  
challenge.  
Gastroenterology 60, 195 (1971)
110. Kokubu, M.D. et al.:  
An experience of the use of DA 1773 to the pediatric  
patients with constipation.  
Japanese J. Pediatrics 25, 821-824 (1972)
111. Kostanecki, S.v. und V. Lampe:  
Zur Kenntniss des Maclurins.  
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 39,  
4014-4021 (1906)
112. Krüger, H.H. und I. Piegsa-Quischotte:  
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Obstipation  
mit einem Laxans aus einer neuen Reihe chemischer  
Verbindungen.  
Ärztliche Wochenschrift 8, 891-892 (1953)
113. Landgraf, C.:  
Laxantia.  
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 13. Band,  
(München: Urban & Schwarzenberg: 1962), S. 360-363
114. Lauterbach, F.:  
Einfluß von Herzglykosiden auf die enterale Resorption.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 250, 232-233 (1965)
115. Lehmann, D., P. Fuerst, R. Seitz und H. Henning:  
Laxantieninduzierte Hepatitiden.  
80. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für  
Innere Medizin.  
Kongreßbericht S. 56-57  
Hamburg, Febr. 1973

116. Lehtinen, A., P. Savola, M. Pulkkinen und K. Hartiala:  
Duodenal glucuronide synthesis.  
III. Identification of Phenolphthalein glucuronide as a  
conjugation product of Phenolphthalein in the intestinal  
tract in rat.  
*Acta Chemica Scandinavica* 12, 1592-1594 (1958)
117. Levvy, G.A. und I.D.E. Storey:  
The measurement of glucuronide synthesis by tissue  
preparations.  
*Biochemical Journal* 44, 295-299 (1949)
118. Liebermann, C. und N. Danaila:  
Über die Oxydation der Phenol-isatine.  
*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 40,  
3588-3597 (1907)
119. Liebermann, C. und R. Krauss:  
Über die indigoähnlichen Gruppen von blauen Farb-  
stoffen aus Isatin.  
*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 40,  
2492-2515 (1907)
120. Lish, P.M. und K.W. Dungan:  
Peristaltic-stimulating and fecal-hydrating properties  
of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate, Danthron and Cascara  
extracts in the mouse and rat.  
*Journal of the American Pharmaceutical Association*,  
Scientific Edition 47, 371-375 (1958)
121. Ljungberg, S.:  
Détermination photométrique de la diacétyl-bis-  
oxyphényl-isatine (Acétophénilisatine).  
*Farmaceutisk Revy* 49, 241-251 (1950)
122. Ljungberg, S.:  
Photometric determination of 3,3-bis(p-acetoxyphenyl)-  
oxindole (acetophenolisatin).  
*Chemical Abstracts* 44, 7025 (1950)
123. Loewe, S.:  
Bioassay of laxatives on monkeys (Rhesus) and on lower  
mammals (dye methods).  
*Journal of the American Pharmaceutical Association* 28,  
427-432 (1939)
124. Loewe, S.:  
Studies on the laxative activity of Triphenylmethane  
derivatives.  
I. Relation between structure and activity of  
Phenolphthalein congeners.  
*Archives internationales de pharmaco-  
dynamie et de therapie* 79, 288-298 (1948)

125. Loewe, S. und I.A. Loewe:  
Studies on the laxative activity of Triphenylmethane derivatives.  
II. Physicochemical aspects of the potency difference between "Yellow Phenolphthalein" and U.S.P. Phenolphthalein.  
Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie 80, 236-245 (1949)
126. Lüders, C.J., W.E.O. Riske, H. Henning und H.M. Vogel:  
Die Histomorphologie der Leber bei Schädigung mit phenolisatinhaltigen Laxantien.  
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Histologie 365, 309-325 (1975)
127. McHardy, G. und L.A. Balart:  
Jaundice and oxyphenisatin.  
The Journal of the American Medical Association 211, 83-85 (1970)
128. Mallory, A., B.W. Frank und F. Kern:  
Oxyphenisatin and chronic active hepatitis.  
The New England Journal of Medicine 2, 1266 (1971)
129. Marshall, C.R.:  
Some remarks on the action of Purgatin.  
Scottish Medical and Surgical Journal 10, 402-413 (1902)
130. Mellon, M.G. und F.D. Martin:  
Solutions for colorimetric standards.  
I. Spectral transmission curves for some aqueous solutions containing organic indicators of inorganic salts.  
The Journal of Physical Chemistry 31, 161-177 (1927)
131. Mendelsohn, M.:  
Ueber Abführen und Abführmittel.  
Deutsche Aerzte-Zeitung, Heft 2, 28-35 (1905)
132. Mertens, H.:  
Beurteilung eines neuen Laxativums (Laxoberal) nach einer multilokulären Prüfung.  
Die Therapiewoche 22, 2956-2960 (1972)
133. Meulengracht, E.:  
Osteomalacia of the spinal column from deficient diet or from disease of the digestive tract.  
III. Osteomalacia e abuse laxantium.  
Acta Medica Scandinavica Vol. CI, Fasc. II-III (1939)
134. Meyer, R. und O. Spengler:  
Zur Constitution der Phthaleinsalze.  
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 38, 1318-1333 (1905)

135. Mikulicz-Radecki, J.-G. v.:  
Neuronenausfall nach Laxantienabusus.  
Gefahren bei der Behandlung der chronischen Ostipation.
136. Mörl, M.:  
Leberschäden durch Laxantien.  
Medizin 12, VI-VII (1974)
137. Müller, G.O.:  
Praktikum der quantitativen chemischen Analyse.  
10. Auflage, Hirzel-Verlag, Leipzig, S. 89-91 (1968)
138. Naess, K.:  
Oxyphenisatin and Jaundice.  
The Journal of the American Medical Association 212,  
1961 (1970)
139. Negwer, M.:  
Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma.  
(Eine tabellarische Übersicht).  
3. Auflage, S. 602-603; 696-697  
Akademie-Verlag, Berlin.
140. Nell, G., H. Overhoff, W. Forth, H. Kulenkampff,  
W. Specht und W. Rummel:  
Influx and efflux of sodium in jejunal and colonic  
segments of rats under the influence of oxyphenisatin.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 277, 53-60 (1973)
141. Oertel, G.W. und E. Kaiser:  
Estimation of glucuronosides by paper chromatography.  
Clinica Chimica Acta 7, 700-705 (1962)
142. Organikum  
8. Auflage  
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1968, S. 317
143. Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma.  
Eine tabellarische Übersicht.  
S.: 602-603, 696-697.  
Akademie-Verlag, Berlin
144. Orndorff, W.R. und J.A. Black:  
Phenoltetrachlorphthalein and some of its derivatives.  
American Chemical Journal XLI, 349-393 (1909)
145. Overhoff, H., W. Forth, G. Nell, K. Pflieger und  
W. Rummel:  
Zur Klärung der Ursachen des durch Oxyphenisatin bedingten  
Netto-Transfers von Wasser und Na<sup>+</sup> am Colon der Ratte.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 266, 419-420 (1970)

146. Pala, G., G. Coppi und E. Crescenzi:  
On the laxative properties of sulfuric esters of phenols, with particular reference to 4,4'-(2-picolyldene)-bis-phenylsulfuric acid disodium salt (Picosulfol).  
Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie 164, 356-369 (1966)
147. Pearson, A.J.G., J.M. Grainger, P.J. Scheuer und N. McIntyre:  
Jaundice due to Oxyphenisatin.  
The Lancet 1, 994-996 (1971)
148. Pekanmäki, K. und H.A. Salmi:  
The effect of bile on the resorption of phenolphthalein and its conjugates in the digestive canal of cat.  
Acta Physiologica Scandinavica 50, Supplementum 174+175, Contributions to the molecular physiology of thiamine.  
Z.G. Banhidi, Stockholm 1960, S. 114-116.
149. Pekanmäki, K. und H.A. Salmi:  
The absorption and excretion of phenolphthalein and its glucuronide by the cat.  
Acta pharmacologica et toxicologica 18, 133-140 (1961)
150. Pelzer, H.:  
Inter-individual differences in the response to a sulfatated laxative in man.  
Humangenetik 9, 278-279 (1970)
151. Perego, R., E. Martinelli, P.C. Vanoni, G. Bonardi und G. Coppi:  
On the metabolic disposition of sodium picosulfate in rats.  
Arzneimittel-Forschung 19, 1889-1890 (1969)
152. Perkins, J.G., A.B. Petersen und J.A. Riley:  
Renal and cardiac lesions in potassium deficiency due to chronic diarrhea.  
The American Journal of Medicine 5, 115-123 (1950)
153. Pesendorfer, F.:  
Laxantien  
Wirkung, Indikationen und Nebenwirkungen.  
Arzneimittelpraxis 4, 41-46 (1974).
154. Pesez, C.M. und P. Poirier:  
Méthodes et Réactions de l'Analyse Organique, Vol. III, :  
Diazotation - Copulation Formation D'Azoïques.  
Masson et Cie., Paris 1954, S. 73-98
155. Phillips, R.A., A.H.G. Love, T.G. Mitchell und E.M. Neptune:  
Cathartics and the sodium pump.  
Nature 206, 1367-1368 (1965).

156. Pilz, W.:  
Untersuchungen über Fermente des menschlichen  
Blutes,  
V. Definition und Methode zur Bestimmung der  
Arylesterasen des menschlichen Serums.  
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische  
Chemie 328, 1-14 (1962)
157. Prellwitz, W.:  
Klinisch-chemische Diagnostik  
Thieme-Verlag, Stuttgart 1972, S. 12-13
158. Przybylski, P.:  
Das phenolische Laxativum Bisacodyl - Sein Metabolismus  
und seine Wirkung auf Ionenverschiebungen im  
menschlichen Dünndarm.  
Dissertation, Mainz 1974.
159. Ramsey, E.H.:  
Comprobacion Radiologica del Efecto Laxante del  
Picosulfato de Sodio.  
Semana médica de México 69, 101-105 (1972)
160. Reiss, R.:  
Bild 3 aus der Serie Humor fürs Wartezimmer. (Laxanin)
161. Relman, A.S. und W.B. Schwartz:  
The nephropathy of potassium-depletion:  
A clinico-pathologic entity.  
The Journal of Clinical Investigation 34, 959 (1955)
162. Reynolds, J.D.H. und R.D. Wilber:  
Chronic active hepatitis associated with oxyphenisatin.  
The American Journal of Gastroenterology 57,  
566-570 (1972)
163. Reynolds, T.B.:  
Recurring jaundice associated with ingestion of a  
laxative "Dialose Plus".  
Gastroenterology 56, 418 (1969)
164. Reynolds, T.B.:  
Laxantien.  
Die Therapiewoche 23, S. 3719 (1973)
165. Reynolds, T.B., A.C. Lapin, R.L. Peters und  
H.S. Yamahiro:  
Puzzling jaundice.  
Probable relationship to laxative ingestion.  
The Journal of the American Medical Association 211,  
86-90 (1970)

166. Reynolds, T.B., R.L. Peters und S. Yamada:  
Chronic active and lupoid hepatitis caused by a  
laxative oxyphenisatin.  
The New England Journal of Medicine 285, 813-820 (1971)
167. Reynolds, T.B. und A.G. Redeker:  
Oxyphenisatin and jaundice.  
The Journal of the American Medical Association 213,  
2273 (1970)
168. Reynolds, T.B., S. Yamada und R.L. Peters:  
Lupoid hepatitis due to a laxative, oxyphenisatin.  
Clinical Research 19, 176 (1971)
169. Ritchie, J.:  
Mass peristalsis in the human colon after contact with  
Oxyphenisatin.  
Gut 13, 211-219 (1972)
170. Rosenthal, S.R.:  
The conjugation of haptens in vivo.  
I. Phenolphthalein.  
The Journal of Immunology 34, 251-267 (1938)
171. Rummel, W.:  
Enterale Resorptionsvorgänge und ihre Beeinflussung.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle  
Pathologie und Pharmakologie 250, 189-209 (1965)
172. Rummel, W. und W. Forth:  
Aktiver Transport und enterale Resorption.  
Vorträge und Mitteilungen 23. Internationaler Kongress  
der Pharmazeutischen Wissenschaft, Münster 1963, S. 59-62
173. Rummel, W., G. Nell und R. Wanitschke:  
Action mechanism of antiabsorptive and hydragogue drugs.  
Intestinal Absorption and Malabsorption, S. 209-227,  
New York 1975.
174. Saltos, N. und J.M. Duggan:  
Oxyphenisatin jaundice: report of two probable cases,  
one fatal.  
Australian and New Zealand Journal of Medicine 4,  
386-388 (1972)
175. Sanders, R.G., H.M. Baum und G.J. Straub:  
Investigations of di(acetylhydroxyphenyl)isatin.  
I. Quantitative excretion in rats.  
Journal of the American Pharmaceutical Association XL,  
340-341 (1951)
176. Saner, R.P., M.W. Anderson, R.M. Salassa und  
J.T. Priestley:  
Primärer Aldosteronismus kombiniert mit intestinalem  
Kaliumverlust.  
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 96,  
1471-1477 (1966)

177. Sänger, Tauber und Thomae, K.:  
Dulcolax-Reklameschrift, 1975.
178. Schanker, L.S.:  
Absorption of drugs from the rat colon.  
The Journal of Pharmacology and Experimental  
Therapeutics 126, 283-290 (1959)
179. Schanker, L.S.:  
Passage of drugs across body membranes.  
Pharmacological Reviews 14, 501-530 (1962)
180. Scheiner, A., Gottschalk und Diekmann:  
persnll. Mitteilungen v. 20.8.1976
181. Schlegel, B.:  
Darstellung der Colonschleimhaut und Motilittsprfung  
des Dickdarms mit Hilfe verschiedener Kontaktlaxantien.  
Klinische Wochenschrift 32, 557-560 (1954)
182. Schliep, L.:  
Der Unfug mit Phenolphthalein.  
Muenchener Medizinische Wochenschrift, Nr. 45,  
S. 1294 (1919)
183. Schmidt, L.:  
Pharmakologie und Toxikologie einer neuen Klasse von  
Verbindungen mit laxierender Wirkung.  
Arzneimittel-Forschung 3, 19-23 (1953)
184. Schmidt, L.:  
Vergleichende Pharmakologie und Toxikologie der Laxantien.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 226, 207-218 (1955)
185. Schmidt, L. und E. Seeger:  
Die pharmakologische Wirkung synthetischer Laxantien  
in Beziehung zu ihrer chemischen Konstitution.  
Arzneimittel-Forschung 6, 22-26 (1956)
186. Schmidt, W.:  
Zur Wertbestimmung von Anthraglykosid-Drogen, zugleich  
ein Beitrag zur Verwertung der Blätter von Medizinal-  
und Speiserhabarber.  
Deutsche Apotheker-Zeitung 91, 452-454 (1951)
187. Schmidt, W.:  
Zum Wirkungsmechanismus diätetischer und medikamentöser  
Darmmittel.  
Arzneimittel-Forschung 2, 6-20 (1952)
188. Schmidt, W.:  
Morphologische Grundlagen der enteralen Resorption.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 250, 178-189 (1965)

189. Schultz, O.E.:  
Konstitution und Wirkung dickdarmwirksamer Laxantien.  
Arzneimittel-Forschung 2, 49-55 (1952)
190. Schultz, O.E. und L. Geller:  
Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung  
der Laxantien unter besonderer Berücksichtigung von  
Verbindungen mit zwei p-Oxyphenyl-Gruppen an einem  
gemeinsamen Kohlenstoffatom.  
1. Mitteilung.  
Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen  
Pharmazeutischen Gesellschaft 287, 582-590 (1954)
191. Schultz, O.E. und L. Geller:  
Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung  
der Laxantien unter besonderer Berücksichtigung von  
Verbindungen mit zwei p-Oxyphenyl-Gruppen an einem  
gemeinsamen Kohlenstoffatom.\*  
2. Mitteilung.  
Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen  
Pharmazeutischen Gesellschaft 288, 234-246 (1955)
192. Schultz, O.E. und L. Geller:  
Chemical constitution and pharmacological action of  
laxatives with special regard to compounds with two  
p-hydroxyphenyl-groups attaches to a common carbon  
atom.  
Chemical Abstracts 50, 4142-4143 (1956)
193. Schürger, R.:  
Die Routinelaxation und eine sachgemäße individuelle  
Behandlung der Obstipation.  
Die Therapiewoche 22, 1873-1876 (1972)
194. Schwartz, O.:  
Ueber den Gebrauch von Purgentabletten als Abführ-  
mittel bei Säuglingen und Erwachsenen.  
Muenchener Medizinische Wochenschrift 50, 1557-1558  
(1903)
195. Schwartz, W.B. und A.S. Relman:  
Balance studies in two remarkable instances of "pure"  
chronic potassium depletion resulting from the  
overuse of laxatives.  
The Journal of Clinical Investigation 31, 660 (1952)
196. Seeger, E., A. Kottler und K. Thomae:  
D.B.P. 951 987, Patentschrift von 1952.  
Verfahren zur Herstellung von Di-(4'-oxy-phenyl)-pyridyl-  
methanen oder deren O-acyl- oder O-alkyl-derivaten.

197. Sewing, K.F., D. Winne und F. Lembeck:  
Die Wasserresorption aus dem Rattencolon und ihre  
Beeinflussung durch 5-Hydroxytryptamin.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle  
Pathologie und Pharmakologie 250, 237 (1965)
198. Sexton, W.A.:  
Chemische Konstitution und biologische Wirkung.  
Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße 1958, S. 79
199. Shirai, Y. und T. Ohkubo:  
Synthesis of glucuronides by tissue slices. I.  
The Journal of Biochemistry 41, 341-344 (1954)
200. Sieroslawski, Mielenz und K. Thomae:  
persönl. Mitteilungen v. 21.5.74
201. Sigstad, H.:  
Oksyfenisatin som arsak til leverskade.  
Tidskrift for den Norske Laegeforening 92, 454 (1972)
202. Sigstad, H.:  
Acetfenolisatin som arsak til leverskade.  
Tidskrift for den Norske Laegeforening 93, 24-25 + 39
203. Sollmann, T.:  
A manual of pharmacology and its applications to  
therapeutics and toxicology.  
7th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1949,  
S. 169-181
204. Somma, Di, A.A.:  
The constitution of conjugated phenolphthalein formed  
in the animal body.  
Journal of Biological Chemistry 133, 277-284 (1940)
205. Stahl, E.:  
Dünnschichtchromatographie,  
Ein Laboratoriumshandbuch.  
2. Auflage,  
Springer-Verl., Berlin 1967
206. Steigmann, F., R.D. Barnard und J.M. Dyniewicz:  
Phenolphthalein studies:  
Phenolphthalein in jaundice.  
American Journal of the Medical Sciences 196, 673-688 (1938)
207. Straub, W. und E. Triendl:  
Über die Wirkung des Senna-Influses auf den Dickdarm  
der Katze.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 175, 528-535 (1934)

208. Straub, W. und E. Triendl:  
Theorie der Abführwirkung der Folia Sennae und  
ihrer wirksamen Inhaltsstoffe.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie  
und Pharmakologie 185, 1-19 (1937)
209. Strecke, W.:  
Einführung in die präparative organische Chemie.  
2. Auflage, VEB Deutscher Verlag für Grundstoff-  
industrie, Leipzig 1967, S. 191-193
210. Széki, T.:  
Über einige neue Körper der Triphenylmethan-Reihe.  
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 44,  
1476-1481 (1911)
211. Talalay, P., W.H. Fishman und C. Huggins:  
Chromogenic substrates:  
II. Phenolphthalein glucuronic acid as substrate  
for the assay of glucuronidase activity.  
The Journal of Biological Chemistry 166, 757-772 (1946)
212. Therapeutische Notizen.  
Beilage zur  
Münchener Medizinischen Wochenschrift 50, 408 (1903)
213. Therapeutische Notizen.  
Berliner Klinische Wochenschrift 38, 1056 (1901)
214. Tunncliffe, F.W.:  
Synthetic purgatives: The purgative action of  
Dihydroxyphthalo-phenone (Phenolphthalein, Purgin).  
The British Medical Journal 2, 1224-1227 (1902)
215. Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 13. Band,  
3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München 1962, S. 360-36
216. Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 14. Band,  
3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München 1963, S. 484
217. Unterberg, E.:  
Beiträge zur abführenden Wirkung des Purgens.  
Die Therapie der Gegenwart 43, 203-205 (1902)
218. Vamossy, Z.v.:  
Ist Phenolphthalein ein unschädliches Mittel zum  
Kennntlichmachen von Tresterweinen?  
Chemiker-Zeitung 24, 679-680 (1900)
219. Vamossy, Z.v.:  
Ueber ein neues Abführmittel. (Purgin)  
Die Therapie der Gegenwart 43, 201-202 (1902)
220. Vamossy, Z.v.:  
Ist "Purgin" ein schädliches Abführmittel?  
Muenchener Medizinische Wochenschrift 50, 1124-1125 (1903)

221. Vamossy, Z.v.:  
Is phenolphthalein harmful?  
American Journal of Digestive Diseases and  
Nutrition 3, 22-25 (1936)
222. Vanino, L.:  
Handbuch der Präparativen Chemie, II. Band,  
3. Auflage, München 1936
223. Vilela, M.P.:  
Estudo clinico sobre os efeitos de um novo  
laxativo de contáto DA - 1773  
Revista brasileira de medicina 24, 297-301 (1967)
224. Visek, W.J., W.C. Liu und L.J. Roth:  
Studies on the fate of carbon-14 labeled  
phenolphthalein.  
The Journal of Pharmacology and Experimental  
Therapeutics 117, 347-357 (1956)
225. Vivien, A.:  
Propriétés thérapeutiques de la Dihydroxyphthalophénone  
(Phénolphthaléine).  
Thèse pour le Doctorat en Medicine No. 94, Paris 1905.
226. Vogel, H.U.v.:  
Chemiker-Kalender  
Springer-Verlag, Berlin 1956
227. Vogt, W.:  
Resorption von Pharmaka durch Diffusion.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle  
Pathologie und Pharmakologie 250, 210-231 (1965)
228. Vogt, W., G. Schmidt und T. Dakhil:  
Die Bedeutung der Glucuronidbildung und -spaltung für  
das Schicksal von Dihydroxy-diphenyl-pyridylmethan.  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle  
Pathologie und Pharmakologie 250, 488-495 (1965)
229. Wanitschke, R.:  
Untersuchungen zur Wirkung von Gallensäuren und  
Abführmitteln auf den Transfer von Elektrolyten und  
Wasser am Dickdarm der Ratte.  
Ein neues Konzept ihrer Wirkungsweise.  
Habilitationsschrift, Mainz 1977.
230. Watson, D.:  
Oxyphenisatin and liver damage.  
The Medical Journal of Australia 2, 510 (1972)
231. Weist, F.R.:  
Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen Laxativum  
in Tropfenform.  
Die Therapiewoche 22, 2810-2814 (1972)

232. Weist, F.R.:  
Zur Frage des Übertrittes eines neuen Laxativums  
in die Muttermilch.  
Medizinische Monatsschrift 26, 534-535 (1972)
233. Weist, F.R. und H. Birkner:  
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus und  
Metabolismus eines neuen Laxativums.  
persönliche Mitteilungen.
234. Weist, F.R. und H. Birkner:  
Zur Pharmakokinetik von Bisacodyl nach oraler  
und rektaler Applikation.  
persönliche Mitteilungen.
235. Wenhardt, J.:  
V. Ueber Purgen, ein neues Abführmittel.  
Die Heilkunde 6, 212-214 (1902)
236. Wieser, O.:  
Die Behandlung der Obstipation mit Laxantien.  
Die Therapiewoche 22, 3300-3301 (1972)
237. Wildhirt, E.:  
Leberschädigung durch Abführmittel.  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 97, 1181-1182 (1972)
238. Wildhirt, E.:  
Leberschäden durch Abführmittel.  
Zeitschrift für Gastroenterologie 11, 361-364 (1973)
239. Willing, R.L. und R. Hecker:  
Oxyphenisatin and liver damage.  
The Medical Journal of Australia, 1, 1179-1182 (1971)
240. Willing, R.L. und F.A. Shann:  
Jaundice associated with oxyphenisatin.  
The Lancet 2, 44-45 (1971)
241. Woersdoerfer, O. und F. Schreiter:  
Laxantienabusus und Urolithiasis.  
Actuelle Urologie 4, 265-268 (1973)
242. Wollenberg, W.:  
Ueber die Einwirkung von Brom auf Diphenolphenylmethan.  
Justus Liebigs Annalen der Chemie 363, 268 (1908)
243. Zabel, E.:  
Ein Fall von Purgen-Intoxikation.  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 37, 743-744 (1911)
244. Zimmermann, H.:  
Die Verwendung von Kontaktlaxantien bei der  
röntgenologischen Untersuchung des Dickdarms.  
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 86,  
245-250 (1957)

245. Zincke, T.:

II. Ueber die Einwirkung von Brom auf Alkyl- und  
Arylderivate des Diphenolmethans.

Justus Liebigs Annalen der Chemie 363, 246-283 (1908)



8.

Lebenslauf

Am 1. Oktober 1948 kam ich, Emil Wilhelm Voit, als zweites Kind des Strickereibesitzers Gustav Voit und seiner Ehefrau Erna Voit, geb. Martin, in Hirschau/Opf. zur Welt.

Nach fünfjährigem Volksschulbesuch von September 1954 bis Juli 1959 trat ich in die Oberrealschule Amberg über, wo ich am 23.7.1968 das Abitur bestanden habe. Ich studierte anschließend vom WS 68/69 bis SS 69 zwei Semester Voll-Chemie an der Universität Mainz. Mit Beginn des WS 69/70 wechselte ich das Studienfach und studierte anschließend Medizin. Das Vorphysikum habe ich am 25.9.1970, das Physikum am 29.9.1972 und die ärztliche Prüfung am 7.7.1976 bestanden. Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich vom 1.9.1976 bis 31.12.1976 an der I. Med. Univ.-Klinik Mainz, vom 1.1.1977 bis 30.4.1977 an der Univ.-Frauenklinik Mainz und vom 1.5.1977 bis 31.8.1977 an der Chir. Univ.-Klinik Mainz beschäftigt. Die Approbation als Arzt habe ich am 1.9.1977 erhalten. Danach war ich vom 1.9.1977 bis 31.3.1979 als wiss. Mitarbeiter am Institut für Anaesthesiologie der Univ.-Kliniken Mainz, Direktor Prof. Dr. med. Rudolf Frey, tätig. Am 1.4.1979 ließ ich mich in die Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universitätskliniken Mainz, Direktor Prof. Dr. med. Jan Helms, versetzen, wo ich seitdem als wiss. Mitarbeiter in Ausbildung auf dem Fachgebiet der HNO-Heilkunde stehe.





